

Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, г. Благовещенск

A.G.Prikhodko

Irway response to inhaled distilled water in patients with bronchial obstruction

Summary

To study the airway response to hypoosmolar stimulus we examined 18 healthy subjects and 103 patients with bronchial asthma or chronic bronchitis. As a result, 41 % of the patients had pathologic airway response to inhaled distilled water. Mechanisms of challenged bronchoconstriction were shown to differ in patients with asthma and chronic bronchitis.

Резюме

С целью изучения бронхомоторной реакции на гипоосмолярный стимул обследованы 18 здоровых лиц и 103 больных, страдающих бронхиальной астмой (БА) и хроническим бронхитом (ХБ). Установлено, что 41 % больных имеет измененную реакцию дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды. Показано, что пути формирования бронхоспазма в ответ на провокацию существенно отличаются у больных БА и ХБ.

Респираторный тракт здорового человека хорошо адаптирован к различным экзогенным воздействиям, что связано с совершенством регулирующих бронхиальный тонус механизмов. У части больных хроническим бронхитом (ХБ) и у больных бронхиальной астмой (БА) отмечается высокая лабильность дыхательных путей в ответ на различные экзогенные стимулы, что приводит к быстрой спастической реакции. Одной из причин последней могут служить нарушения осмолярности внутрибронхиальной среды. Известно, что при формировании бронхолегочной патологии происходят изменения физико-химических свойств бронхиального секрета [1, 2]. Экзогенное воздействие на дыхательные пути гипоосмолярным раствором приводит у чувствительных лиц к ответной бронхоконстрикторной реакции [3–5]. В доступных работах [5–7] описаны особенности реакции на гипотонический стимул только у больных БА, вне поля зрения исследователей остается ХБ. В единичных работах [8] было показано, что реактивность дыхательных путей у больных ХБ тесно связана с сезонными изменениями относительной влажности воздуха и скорости ветра.

Диагностика измененной реактивности дыхательных путей под действием различных физико-химических факторов (холодового, осмотического и др.) имеет ряд преимуществ перед фармакологическим тестированием, так как моделирует натурные условия, позволяет оценить адаптивную реакцию организма в целом, проста в применении и необременительна для больного. Ранее нами были разработаны количественные критерии оценки результатов брон-

хопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды, позволяющие диагностировать осмотическую гиперреактивность дыхательных путей и степень ее выраженности [9].

Целью настоящего исследования являлось сравнение реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 103 больных БА и ХБ, все в фазе нестойкой ремиссии без выраженных обструктивных нарушений ($ОФВ_1 < 80 \%$ долж.). Проводимые исследования были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.

В 1-ю группу был включен 41 больной БА (20 женщин и 21 мужчин), средний возраст в группе составил $31,9 \pm 1,9$ лет, рост $169,6 \pm 1,3$ см, вес $71,0 \pm 2,1$ кг. Вторая группа была представлена 39 больными (26 женщин, 13 мужчин) хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), без нарушений вентиляционной функции легких, средний возраст $37,2 \pm 2,0$ лет, рост $168,1 \pm 1,4$ см, вес $76,4 \pm 2,5$ кг. В 3-ю группу были включены 23 больных (14 женщин, 9 мужчин) ХБ с преходящими нарушениями вентиляционной функции легких на уровне мелких бронхов, соответствующие критериям 0 стадии ХОБЛ, средний возраст $41,6 \pm 2,1$ лет, рост $167,2 \pm 1,9$ см, вес $76,7 \pm 3,1$ кг.

Контрольную группу составили 18 здоровых людей: 7 мужчин и 11 женщин, средний возраст в группе составил $25,9 \pm 1,2$ лет, рост $172 \pm 2,1$ см, вес

68,5 ± 2,4 кг. Критерием отбора служило отсутствие острых респираторных вирусных инфекций в течение 1-го месяца перед исследованием, а также исключение у обследованных и их ближайших родственников в анамнезе патологии верхних дыхательных путей, аллергических реакций, рецидивирующих бронхолегочных заболеваний, врожденных и приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений центральной и вегетативной нервной системы.

Всем пациентам была выполнена ингаляционная проба с дистиллированной водой. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор "Tomex L2" (Польша), работающий на полной мощности, средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля — 3 мкм, рабочая емкость сосуда для раствора — 30 мл.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 мин каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании в положении сидя. Пациента просили надеть на нос зажим и дышать через загубник, присоединенный при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемым раствором. Для первой ингаляции использовали стерильный изотонический (0,9 %) раствор натрия хлорида, при второй — вводился аэрозоль дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Значения pH растворов регистрировался у каждого пациента: для дистиллированной воды — 5,8, для изотонического раствора натрия хлорида — 6,8.

Измерение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на аппарате "Ultrascreen" (Erich Jaeger, Германия). Контрольные исследования выполнялись перед началом провокации, после ингаляции изотонического раствора натрия хлорида и на 1-й и 5-й минутах восстановительного периода после ингаляции дистиллированной воды. При необходи-

мости по окончании провокационной пробы проводилась ингаляция аэрозоля бронходилататора.

Анализировали показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 50 % (МОС₅₀) и 75 % (МОС₇₅) выдыхаемой ФЖЕЛ, рассчитывали разницу между их абсолютными значениями до и после провокации в процентах от исходной величины (Δ, %). Основным критерием оценки служило падение ОФВ₁ более чем на 10 % от исходной величины сразу после провокации и более чем на 13 % через 5 мин после нее [9].

Групповой статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента для коррелированных выборок.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка вентиляционной функции легких показала, что во всех трех группах больных имелось достоверное снижение скоростных показателей форсированного выдоха по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

В отличие от контрольной группы, не все больные смогли адекватно перенести бронхопровокацию. У 6 пациентов с БА и 1 с ХОБЛ исследование было прекращено досрочно, сразу после ингаляции изотонического раствора, поскольку значения уменьшения ОФВ₁ превышали установленные нами границы нормы. У 3 больных БА исследование было прервано в течение первых 20, 60 и 90 с провокации дистиллированной водой, соответственно; у 5 — после 2 мин ингаляции. У пациентов развивался приступообразный кашель, сопровождавшийся затруднением дыхания, дистанционными хрипами.

Таблица 1
Показатели вентиляционной функции легких

Показатель	Здоровые	БА, n = 41	ХНБ, n = 39	ХОБЛ, n = 23
ФЖЕЛ, л	4,75 ± 0,27	4,40 ± 0,17	4,09 ± 0,17	3,92 ± 0,22*
ОФВ ₁ , л	4,25 ± 0,22	3,41 ± 0,17**	3,48 ± 0,12**	2,86 ± 0,14*** p ₁ < 0,01; p ₂ < 0,01
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	87,7 ± 1,24	75,9 ± 1,22***	82,8 ± 0,93** p ₁ < 0,001	75,9 ± 1,26*** p ₁ < 0,05; p ₂ < 0,001
ПОС, л / с	8,98 ± 0,52	7,89 ± 0,35	8,27 ± 0,39	6,82 ± 0,34*** p ₁ < 0,05
МОС ₅₀ , л / с	5,74 ± 0,36	3,47 ± 0,18***	4,52 ± 0,20** p ₁ < 0,01	2,68 ± 0,16*** p ₂ < 0,001
МОС ₇₅ , л / с	2,90 ± 0,26	1,47 ± 0,10***	1,90 ± 0,12*** p ₁ < 0,001	0,90 ± 0,07*** p ₂ < 0,001
МОС ₂₅₋₇₅ , л / с	5,19 ± 0,33	3,06 ± 0,17***	3,92 ± 0,17*** p ₁ < 0,01	2,24 ± 0,13*** p ₂ < 0,001

Примечание: здесь и далее * — достоверность различий показателей в сравнении с группой здоровых; * — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001; p₁ — достоверность различий в сравнении с больными БА; p₂ — достоверность различий между больными ХНБ и ХОБЛ.

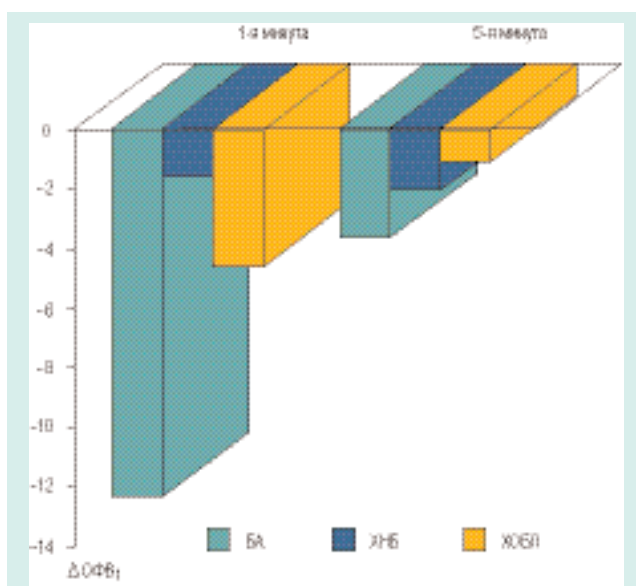


Рис. 1. Степень падения ОФВ₁ (в % от исходных значений) через 1 и 5 мин после прекращения ингаляции дистиллированной воды

Ингаляция дистиллированной воды вызывала непродуктивный кашель, в меньшей степени першение в горле, у 1 пациента появилась боль за грудной. Симптомы раздражения дыхательных путей во время провокации были отмечены у 24,3 % больных (8 — БА, 10 — ХНБ, 7 — ХОБЛ), однако не у всех обследованных развивалась дальнейшая бронхоспастическая реакция. Необходимо отметить, что 10 из 24 больных БА с выявленной положительной реакцией на ингаляцию хорошо перенесли проведенную пробу, а затруднение дыхания возникло после 3-минутной экспозиции. У больных ХБ кашель во время ингаляции дистиллированной воды не сопровождался бронхоспастической реакцией. Больные ХНБ с выявленным бронхоспазмом вначале испытывали першение в горле с последующим затруднением дыхания. Больные ХОБЛ чаще предъявляли жалобы на затруднение дыхания.

При оценке параметров бронхиальной проходимости после гипоосмолярной провокации было обнаружено, что степень выраженности ответной реакции существенно отличалась в разных группах (рис. 1).

В целом в группе больных БА изменения бронхиальной проходимости носили однонаправленный характер (табл. 2). Снижение показателей происходило сразу после ингаляции дистиллированной воды, и они достоверно отличались от таковых у здоровых лиц.

Незначительные изменения параметров ПОФВ на 5-й мин восстановительного периода связаны с тем, что 12 больным с выраженным бронхоспазмом мы вынуждены были ввести бронхолитик сразу после прекращения пробы. Максимальное уменьшение ОФВ₁ у больных БА в среднем составило $-12,9 \pm 2,1$ %. Аналогичные изменения претерпевали остальные показатели кривой ПОФВ, характеризующие бронхиальную проходимость. Была подтверждена прямая корреляционная связь между исходным

Таблица 2
Изменения параметров ПОФВ у больных БА после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
ΔФЖЕЛ	$-2,24 \pm 0,79$	$-7,75 \pm 1,88^{**}$	$-2,02 \pm 0,92$
ΔОФВ ₁	$-2,64 \pm 0,91$	$-12,35 \pm 2,34^{**}$	$-3,64 \pm 1,15$
ΔОФВ ₁ / ЖЕЛ	$-0,46 \pm 0,63$	$-5,39 \pm 1,17^*$	$-1,70 \pm 0,72$
ΔПОС	$-2,87 \pm 1,10$	$-11,07 \pm 2,46^*$	$-4,08 \pm 1,31$
ΔМОС ₅₀	$-1,97 \pm 2,46$	$-19,80 \pm 4,14^{**}$	$-6,89 \pm 2,70$
ΔМОС ₇₅	$-0,21 \pm 3,36$	$-15,87 \pm 3,32^*$	$-7,90 \pm 2,46$
ΔМОС ₂₅₋₇₅	$-1,85 \pm 2,07$	$-19,57 \pm 3,72^{**}$	$-6,89 \pm 2,24$

значением ОФВ₁ и степенью его реакции на бронхопровокацию ($r = 0,55$; $p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют, что при БА гипоосмолярный стимул реализуется в динамический бронхоспазм тем интенсивнее, чем менее выражено нарушение бронхиальной проходимости непосредственно перед провокацией. Изменения показателей ПОФВ у больных ХНБ после провокации были незначительными и существенно не отличались от результатов, полученных в контрольной группе.

У больных ХБН, как и у больных БА, параметры бронхиальной проходимости ухудшались (табл. 3). Максимальное снижение ОФВ₁ в среднем составляло $-3,4 \pm 0,8$ % и достоверно отличалось от изменений у больных БА. В среднем в группе больных ХОБЛ изменения ОФВ₁ после провокации дистиллированной водой существенно не отличались от показателей больных ХНБ и контрольной группы. Однако в сравнении с больными БА и ХНБ был отмечен разброс индивидуальных значений как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения скоростных параметров.

Таблица 3
Изменения параметров ПОФВ у больных ХНБ после ингаляции изотонического раствора и дистиллированной воды (% от исходных значений)

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
ΔФЖЕЛ	$-1,14 \pm 0,42$	$-0,33 \pm 0,69$ $p_1 < 0,001$	$-0,85 \pm 0,53$
ΔОФВ ₁	$-1,89 \pm 0,57$	$-1,61 \pm 0,79$ $p_1 < 0,001$; $p_1 < 0,01$	$-2,01 \pm 0,72$
ΔОФВ ₁ / ЖЕЛ	$-0,76 \pm 0,53$	$-1,30 \pm 0,57$ $p_1 < 0,01$	$-1,02 \pm 0,59$
ΔПОС	$-3,07 \pm 1,17$	$-1,06 \pm 1,67$ $p_1 < 0,01$	$-3,08 \pm 1,39$
ΔМОС ₅₀	$-1,48 \pm 2,06$	$-2,67 \pm 2,17$ $p_1 < 0,001$	$-1,95 \pm 1,96$
ΔМОС ₇₅	$-0,58 \pm 3,28$	$-6,22 \pm 3,30$ $p_1 < 0,05$	$-2,80 \pm 2,84$
ΔМОС ₂₅₋₇₅	$-1,31 \pm 1,83$	$-4,17 \pm 2,05$ $p_1 < 0,001$	$-2,83 \pm 2,01$

Таблица 4
Изменения параметров ПОФВ у больных ХОБЛ
после ингаляции изотонического раствора
и дистиллированной воды (% от исходных значений)

Показатель	Вид ингаляции		
	Изотонический раствор	Дистиллированная вода	
		1 мин	5 мин
Δ ФЖЕЛ	$-0,13 \pm 0,89$	$-5,01 \pm 0,66^*$	$1,40 \pm 0,95$ $p_2 < 0,01$
Δ ОФВ ₁	$0,13 \pm 0,93$ $p_1 < 0,05$	$-4,60 \pm 1,99$ $p_1 < 0,05$	$-1,06 \pm 0,92$
Δ ОФВ ₁ / ЖЕЛ	$0,14 \pm 1,29$	$-0,70 \pm 1,47$ $p_1 < 0,05$	$-0,05 \pm 0,90$
Δ ПОС	$0,52 \pm 1,45^*$	$-6,03 \pm 2,40$	$-3,24 \pm 1,79$
Δ МОС ₅₀	$3,75 \pm 6,24$	$-8,58 \pm 3,79$	$3,21 \pm 3,20$ $p_1 < 0,05$
Δ МОС ₇₅	$5,75 \pm 6,02^*$	$-1,53 \pm 7,94$	$0,61 \pm 4,68$
Δ МОС ₂₅₋₇₅	$2,92 \pm 5,84$	$-4,96 \pm 4,56$ $p_1 < 0,05$	$1,02 \pm 3,05$

В группе больных ХОБЛ (табл. 4) после ингаляции изотонического раствора в целом отмечался прирост показателей бронхиальной проходимости, в большей степени на уровне дистальных бронхов. Воздействие дистиллированной воды уменьшало реакцию, отмечалось снижение параметров в 1-ю мин восстановительного периода. Различия среднegrupповых значений в сравнении с больными БА достигали статистической достоверности лишь на 1-й мин восстановительного периода. Максимальное снижение ОФВ₁ в среднем по группе составило $-7,0 \pm 2,05\%$.

Мы не выявили корреляции между исходными значениями вентиляционной функции легких и изменениями после ингаляции дистиллированной воды у больных ХОБЛ. По-видимому, по мере прогрессирования заболевания уменьшается связь бронхиальной проходимости и реактивности дыхательных путей в ответ на гипоосмолярный стимул. Измененная реакция на гипоосмолярный раствор наблюдалась у 41 % обследованных больных. Ухудшение бронхиальной проходимости было выявлено у 24 (58,5 %) больных БА, 2 (5 %) — ХНБ и 8 (34,7 %) — ХОБЛ. Частота выявления гиперреактивности дыхательных путей под действием гипоосмолярного раствора существенно отличалась у больных БА и ХНБ ($\chi^2 = 23,1; p < 0,001$).

Особый интерес вызвало увеличение ОФВ₁ после провокации у 5 больных ХНБ и у 4 — ХОБЛ, что свидетельствовало о парадоксальном улучшении проходимости крупных дыхательных путей в ответ на изменение осмолярности слизи. В целом бронходилатация в ответ на осмотическое воздействие была зарегистрирована у 9 (14,5 %) больных (рис. 2).

В литературе объяснения механизмов возникновения бронхоспазма в ответ на осмотический стимул весьма противоречивы. Так, *Fabbri et al.* [6] показали, что ингаляция дистиллированной воды у больных с БА приводит к изменению осмолярности и электролитного баланса, а в основе бронхоспастической

реакции на гипоосмолярный раствор лежат нарушения в клеточно-рецепторном комплексе, прежде всего тучных клетках и базофилах. В результате действия на эти клетки происходит высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, которые непосредственно влияют на сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [10].

С другой стороны, *Effros et al.* [2, 4] отметили, что гипоосмолярное состояние сопровождается увеличением секреции калия. Увеличение содержания ионов калия в межклеточной среде повышает реактивность бронхов, стимулируя выделение нервными окончаниями блуждающего нерва ацетилхолина. Кроме того, *Maniscalco et al.* [11] обнаружили, что ингаляция дистиллированной воды снижает содержание оксида азота в дыхательных путях больных БА.

Однако подобные объяснения применимы к трактовке изменений, обнаруженных у больных БА. У пациентов с ХБ после ингаляции дистиллированной воды изменения показателей вентиляционной функции легких значительно различались, при этом разброс значений у части больных превышал пределы воспроизводимости. В подобных случаях измененную реактивность дыхательных путей можно объяснить нарушениями воспалительного характера, преобладающими у больных ХБ, что подтверждается отсутствием корреляции между исходными значениями ОФВ₁ и степенью последующей ответной реакции на раздражающий стимул. В эксперименте на животных *Mochizuki et al.* [12] показали, что воспаление усиливает реакцию дыхательных путей, вызванную ингаляцией дистиллированной воды. Однако *Chetta et al.* [7], исследуя биопсийный материал больных БА, не обнаружили связи между бронхиальной реактивностью на гипоосмолярный раствор и воспалением дыхательных путей.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что механизм формирования бронхоспазма в ответ на гипоосмолярный стимул у больных БА и ХБ существенно различается, что требует дальнейшего изучения.

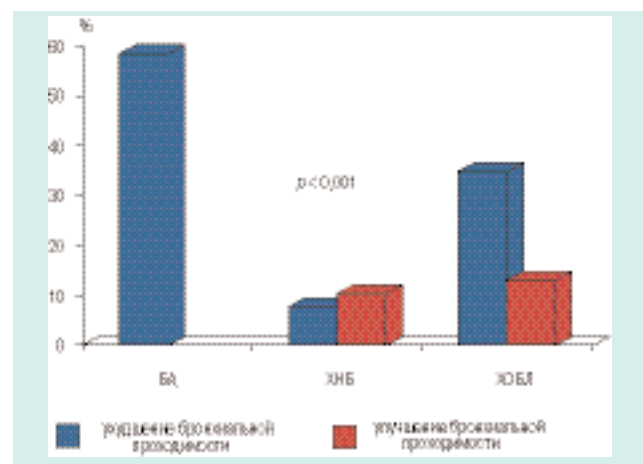


Рис. 2. Реакция дыхательных путей на ингаляцию дистиллированной воды (% от числа больных в группах)

Литература

1. Воскобойник Т.В. Изменение электролитного состава и осмолярности бронхиального секрета у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: 1989.
2. Effros R.M., Hoagland K.W., Bosbous M. et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 663–669.
3. Горбенко П.П., Адамова И.В., Сеницына Т.М. Гиперреактивность бронхов на ингаляции гипо- и гиперосмолярных аэрозолей и ее коррекция методом галотерапии. *Тер. арх.* 1996; 8: 24–28.
4. Effros R.M. Osmotic extraction of hypotonic fluid from the lungs. *J. Clin. Invest.* 1974; 54: 935–947.
5. Lemire T.S., Hopp R.J., Bewtra A.K. et al. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and cold-air hyperventilation challenge in asthmatic patients. *Chest* 1989; 95: 958–961.
6. Fabbri L.M., Mapp K.E., Hendrick D.J. Comparison of ultrasonically nebulized distilled water and hyperventilation with cold air in asthma. *Ann. Allergy* 1984; 53 (2): 172–177.
7. Chetta A., Foresi A., Del Donno M. et al. Bronchial responsiveness to distilled water and methacholine and its relationship to inflammation and remodeling of the airways in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 910–917.
8. Перельман Ю.М., Прилишко Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите. *Бюл. Физиол. и патол. дыхания* 1998; 1: 28–34.
9. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. *Бюл. Физиол. и патол. дыхания* 2005; 21: 47–52.
10. Smith C.M., Anderson S.D. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84 (1–2): 781–790.
11. Maniscalco M., Vatrella A., Pelaia G. et al. Inhaled ultrasonically nebulized distilled water decreases exhaled nitric oxide in asthma. *Lung.* 2002; 180: 319–326.
12. Mochizuki H., Ohki Y., Arakawa H. et al. Effect of ultrasonically nebulized distilled water on airway epithelial cell swelling in guinea pigs. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86: 1505–1512.

Поступила 16.12.05

© Приходько А.Г., 2006

УДК [616.284+616.233-002.2] – 07:616.2-092