

УДК 616.248:616.233-021.5

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Т.И.Тюрикова

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения закономерностей изменений бронхиальной проходимости, реактивности дыхательных путей на этапах формирования БА проведено обследование 99 человек на различной стадии заболевания. Установлено, что ключевым механизмом нарушения вентиляционной функции легких при бронхиальной астме является динамический бронхоспазм, выраженность которого тесно взаимосвязана со степенью гиперреактивности дыхательных путей. Для больных бронхиальной астмой характерно наличие холодовой гиперреактивности дыхательных путей, при этом нарушения респираторного теплообмена не являются ее ведущей причиной.

SUMMARY

A.G.Prikhodko, Yu.M.Perelman, T.I.Turikova

**FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF
RESPIRATORY SYSTEM DURING BRONCHIAL
ASTHMA DEVELOPMENT**

To study bronchial patency changes, airway reactivity during BA development we examined 99 patients at different disease stages. It was found that the key mechanism underlying lung ventilation function disturbance in bronchial asthma was dynamic bronchospasm the severity of which is closely connected airway hyperreactivity. Cold airway hyperreactivity is typical of patients with bronchial asthma with respiratory heat exchange disturbance being hot the main reason.

Ключевым механизмом функциональных нарушений аппарата внешнего дыхания при бронхиальной астме (БА) служит гиперреактивность дыхательных путей. Бронхиальная обструкция, вызванная спазмом гладкой мускулатуры бронхов, на начальных этапах развития заболевания носит пароксизмальный характер и устраняется под воздействием вегетативных модуляторов (β -адреномиметиков и холинолитиков) [1].

У здорового человека при воздействии как бронхоконстрикторных, так и бронхолитических препаратов, а также любых других факторов, изменяющих бронхиальный тонус (физическая нагрузка, ингаляция аллергенов, простагландинов, ацетилхолина), не наблюдается динамики показателей бронхиальной проходимости или выявляются очень небольшие ее сдвиги, что связано с совершенством регулирующих

механизмов. У части легочных больных, в первую очередь больных БА, при воздействии широкого спектра всевозможных факторов (физических, запахов, погодных условий, психических влущений, медикаментозных воздействий) отмечается большая лабильность дыхательных путей, проявляющаяся либо быстрым появлением и нарастанием обструкции, либо столь же быстрым ее уменьшением [8].

Механизмы, лежащие в основе развития бронхиальной гиперреактивности, все еще мало изучены, и пути ее формирования имеют существенные отличия у больных БА и хроническим бронхитом. Известно, в частности, бронхоконстрикторное действие холодного воздуха на чувствительных к нему лиц [2]. Особую актуальность эта проблема приобретает в регионе Сибири и Дальнего Востока в связи с более тяжелым течением заболевания, связанным с влиянием низких температур окружающей среды в условиях сурового климата [3, 4]. Использование термического стимула может служить одним из наиболее перспективных в изучении измененной реактивности дыхательных путей на ранних этапах формирования БА.

Цель настоящей работы заключалась в изучении закономерностей изменений бронхиальной проходимости, реактивности дыхательных путей на этапах формирования БА.

Материал и методы исследования

Обследовано 125 пациентов, в том числе 73 больных БА, диагноз которым был выставлен с учетом Международной классификации болезней ВОЗ X пересмотра (1992) на основании анамнеза, клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования. Кроме того, обследованы 26 больных преастмой (ПА). Контрольная группа включала 26 здоровых лиц. Возраст обследованных составил от 20 до 40 лет. Исследования, проводимые больным, были одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.

Вентиляционную функцию легких оценивали по данным спирометрического исследования на аппарате «Ультраскрин» («Эрих Егер», Германия). При анализе использовали показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно ($ОФВ_1/ЖЕЛ$), объема форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$), пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 25, 50 и 75% выдыхаемой ФЖЕЛ, соответственно $МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$.

Пациентам с показателями $ОФВ_1$ свыше 80% от должной величины для выявления холодовой гипер-

реактивности дыхательных путей выполнялась проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Для этой цели использовалось оригинальное устройство для охлаждения воздуха, входящее в состав автоматизированной системы для оценки кондиционирующей функции легких на базе инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы "Эрих Егер" (Германия). Источником холодного воздуха служил модифицированный кондиционер БК-1500, снабженный системами для термо- и спирометрии, газоанализа.

Бронхопровокационная проба проводилась путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 , то есть в режиме изокапнической гипервентиляции. Уровень вентиляции соответствовал 60% должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле: $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \times 35$. Продолжительность и уровень вентиляции были выбраны в соответствии с рекомендациями [9, 10]. Особенностью пробы являлось то, что испытуемый поддерживал глубину и частоту дыхания стабильными на протяжении всего исследования, которые подбирались индивидуально каждому пациенту. Частота дыхания задавалась с помощью метронома, а глубина (дыхательный объем) задавалась на экране осциллоскопа, соединенного с пневмотахографом. Цель, которую преследовали при этом – получение максимальной реакции при минимальном усилии со стороны обследуемого.

Вентиляционная функция до и после холодовой провокации оценивалась по данным кривой "поток-объем" форсированного выдоха (ПОФВ). Контрольные исследования выполнялись перед началом холодовой провокации и после нее на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Рассчитывалась разница между их абсолютными значениями до и после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом в процентах от исходной величины. Изменение параметров бронхиальной проходимости после холодовой бронхопровокации оценивалось по ранее разработанным нами критериям [6].

Всем больным БА выполнялись бронходилатационные пробы с ингаляцией β_2 -адреномиметического препарата фенотерола (беротека Н) и холинолитического препарата ипратропиума бромида (атровент).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели вентиляционной функции легких на различных этапах формирования бронхиальной астмы представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, вентиляционная функция легких характеризуется неуклонным снижением бронхиальной проходимости, тестируемой величинами ОФВ_1 и максимальных скоростей выдоха при различных предэкспираторных объемах. Преимущественным уровнем обструкции дыхательных путей являются бронхи среднего и мелко-

го калибра, о чем свидетельствует раннее и более выраженное снижение максимальных скоростей конечной части форсированного выдоха уже у больных с легким течением бронхиальной астмы. Постепенное нарастание бронхиальной обструкции у больных среднетяжелой и тяжелой астмой приводит к уменьшению ЖЕЛ, а также к прогрессирующим нарушениям распределения вентиляции – одному из важнейших факторов дыхательной недостаточности.

Достоверный прирост скоростей форсированного выдоха, свидетельствующий об устранении или уменьшении степени бронхоспазма, отмечался при использовании фармакологических проб с ингаляцией 2 доз фенотерола и ипратропиума бромида (табл. 2, 3).

Частичная обратимость бронхиальной обструкции

Таблица 1

Показатели вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания (в % от должной величины)

Показатель	Степень тяжести заболевания		
	легкая	средняя	тяжелая
ЖЕЛ	104,3±3,75 $p_{1-2} < 0,01$	84,8±5,20 $p_{2-3} > 0,05$	76,1±4,62 $p_{1-3} < 0,001$
ФЖЕЛ	106,7±3,94 $p_{1-2} < 0,01$	81,9±5,76 $p_{2-3} > 0,05$	71,2±5,32 $p_{1-3} < 0,001$
ОФВ ₁	88,3±4,13 $p_{1-2} < 0,01$	59,5±7,03 $p_{2-3} < 0,05$	41,3±4,36 $p_{1-3} < 0,001$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	86,1±3,24 $p_{1-2} < 0,05$	68,4±6,81 $p_{2-3} > 0,05$	53,2±4,62 $p_{1-3} < 0,001$
ПОС	92,4±5,15 $p_{1-2} < 0,05$	68,2±8,30 $p_{2-3} < 0,01$	40,0±4,87 $p_{1-3} < 0,001$
МОС ₂₅	70,9±9,44 $p_{1-2} < 0,05$	38,0±9,67 $p_{2-3} < 0,05$	14,2±3,04 $p_{1-3} < 0,001$
МОС ₅₀	57,5±9,67 $p_{1-2} < 0,001$	22,3±5,48 $p_{2-3} > 0,05$	17,8±3,54 $p_{1-3} < 0,001$
МОС ₇₅	52,6±4,47 $p_{1-2} > 0,05$	34,4±9,47 $p_{2-3} > 0,05$	22,0±4,25 $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: здесь и далее р – уровень статистической значимости различий между соответствующими группами по степени тяжести.

Таблица 2

Реакция дыхательных путей на ингаляцию β_2 -адреномиметика фенотерола (Δ в % от исходного значения)

Показатель	Степень тяжести заболевания		
	легкая	средняя	тяжелая
$\Delta \text{ОФВ}_1$	13,4±4,56 $p_{1-2} < 0,05$	30,9±7,04 $p_{2-3} > 0,05$	46,0±9,01 $p_{1-3} < 0,01$
$\Delta \text{ПОС}$	14,9±4,07 $p_{1-2} < 0,05$	35,0±8,07 $p_{2-3} > 0,05$	48,3±11,10 $p_{1-3} < 0,01$
$\Delta \text{МОС}_{25}$	28,5±15,30 $p_{1-2} > 0,05$	50,0±18,21 $p_{2-3} > 0,05$	56,4±10,63 $p_{1-3} > 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{50}$	28,6±9,75 $p_{1-2} > 0,05$	50,0±19,64 $p_{2-3} > 0,05$	72,9±19,24 $p_{1-3} < 0,05$
$\Delta \text{МОС}_{75}$	27,8±11,55 $p_{1-2} > 0,05$	17,1±7,90 $p_{2-3} > 0,05$	32,6±16,79 $p_{1-3} > 0,05$

на всех стадиях заболевания отражает ключевую роль гиперреактивности дыхательных путей в формировании нарушений бронхиальной проходимости при БА. Сохранение бронходилатационной реакции в ответ на β -адренергический стимул при тяжелой астме свидетельствует, что наряду с процессами ремоделирования бронхиальной стенки, характерными для хронической обструктивной болезни легких и связанными со структурной перестройкой, сохраняется мощный сократительный потенциал гладкой мускулатуры.

Обращает на себя внимание уменьшение медиаторной функции холинореактивных структур бронхиальной стенки по мере нарастания тяжести заболевания, что выразилось в исчезновении дилатационной реакции дистальных бронхов на ингаляцию ипратропиума бромид у больных с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Пациентам с показателями ОФВ₁ свыше 80% от должной величины (35 больным БА, и 26 больным

ПА) дополнительно проводилось тестирование холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Изучались особенности нарушений ее у больных в начальной стадии развития бронхиальной астмы.

Перед исследованием больные были подвергнуты скрининг-диагностике холодовой гиперреактивности дыхательных путей [5]. В результате анализа клинических признаков холодовой гиперреактивности дыхательных путей субъективная реакция на холод в зимнее время года выявлена у 6 (23%) здоровых, 10 (29%) больных легкой степенью БА, 6 (23%) больных ПА. Клинически холодовая реактивность дыхательных путей проявлялась приступообразным кашлем, в большинстве случаев непродуктивным, затруднением дыхания, одышкой, заложенностью и слизистыми выделениями из носа, головной болью (рис. 1). Эти симптомы могли проявляться сразу во время прямого контакта с холодным воздухом или спустя 3-5 минут при переходе в теплое помещение. Больше чем у половины больных БА отмечалось ухудшение состояния при переходе в теплое помещение.

В лабораторных условиях при выполнении субмаксимальной изокапнической гипервентиляции сухим холодным воздухом больные не могли достичь заданного уровня вентиляции ($70,9 \pm 4,3\%$) и достоверно отличались от группы здоровых ($101,2 \pm 5,9\%$, $p < 0,05$). У 9 больных БА ингаляция холодного воздуха была прекращена в начале исследования из-за выраженного затруднения дыхания.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей после холодовой бронхопровокации отмечались у 30 (60%) больных БА, 7 (39%) больных ПА. Это проявлялось в большей степени затруднением дыхания, приступообразным кашлем различной интенсивности, одышкой, головокружением, реже болью в грудной клетке и горле, першением. Относительная частота выявления основных симптомов представлена на рис. 1. Больные БА, как и в натур-

Таблица 3
Реакция дыхательных путей на ингаляцию холинолитика ипратропиума бромида (Δ в % от исходного значения)

Показатель	Степень тяжести заболевания		
	легкая	средняя	тяжелая
Δ ОФВ ₁	$9,2 \pm 2,91$ $p_{1-2} < 0,01$	$32,9 \pm 7,71$ $p_{2-3} > 0,05$	$29,7 \pm 11,34$ $p_{1-3} < 0,05$
Δ ПОС	$12,6 \pm 4,05$ $p_{1-2} < 0,05$	$32,9 \pm 6,21$ $p_{2-3} > 0,05$	$31,5 \pm 10,22$ $p_{1-3} > 0,05$
Δ МОС ₂₅	$24,4 \pm 11,48$ $p_{1-2} < 0,05$	$69,6 \pm 14,42$ $p_{2-3} > 0,05$	$41,8 \pm 17,13$ $p_{1-3} > 0,05$
Δ МОС ₅₀	$23,0 \pm 5,63$ $p_{1-2} > 0,05$	$17,0 \pm 10,99$ $p_{2-3} > 0,05$	$29,0 \pm 7,51$ $p_{1-3} > 0,05$
Δ МОС ₇₅	$19,9 \pm 6,00$ $p_{1-2} < 0,05$	$61,6 \pm 16,10$ $p_{2-3} < 0,01$	$1,3 \pm 7,53$ $p_{1-3} > 0,05$

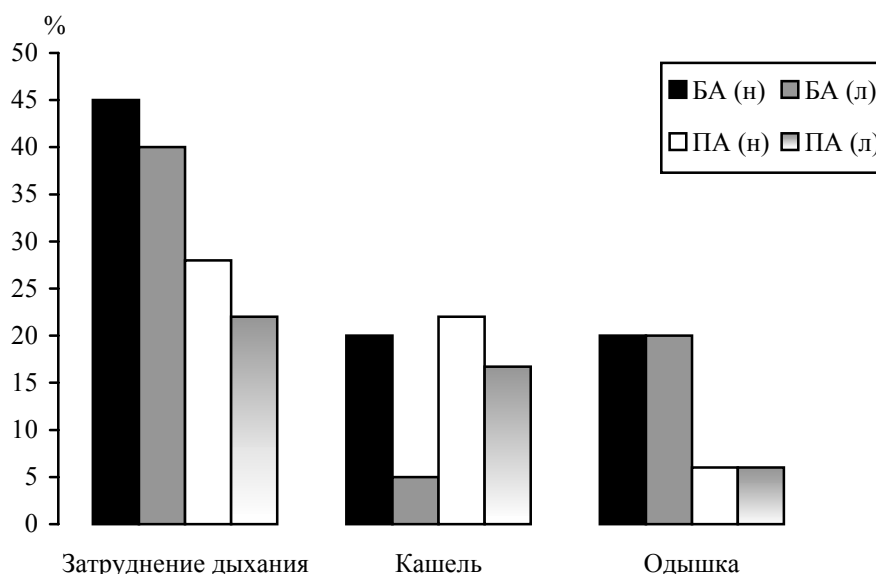


Рис. 1. Реакция больных на вдыхание холодного воздуха в натуральных условиях (н) и в лабораторных условиях при проведении ИГХВ (л), частота симптомов выражена в %.

ных условиях чаще испытывали после провокации затруднение дыхания, тогда как больные ПА в большей степени предъявляли жалобы на кашель.

При анализе параметров бронхиальной проходимости после холодовой провокации установлено, что у всех больных имелось значительное падение $ОФВ_1$ через 1 и 5 минут после ИГХВ по сравнению с исходными величинами (рис. 2). Следует отметить, что в группе больных стойкое ухудшение бронхиальной проходимости наступало сразу после ингаляции холодного воздуха, тогда как в группе здоровых – лишь через 5 минут после прекращения гипервентиляции. Характер реакции на холод в среднем по группам был однонаправленным в сторону ухудшения бронхиальной проходимости после ИГХВ, однако выраженность этих изменений была различной. Степень падения $ОФВ_1$ в среднем по группе у больных БА

составила – 22% и была намного выше, чем у больных ПА – 10,4%, и у здоровых – 4,4%). Аналогичные изменения претерпевали и другие показатели кривой ПОФВ, характеризующие проходимость дыхательных путей. При индивидуальной оценке достоверное ухудшение параметров бронхиальной проходимости имели 22 (86%) больных БА; 13 (50%) больных ПА.

В группе больных БА степень падения $ОФВ_1$ после окончания пробы имела корреляционную связь с дыхательным объемом во время проведения пробы ($r=0,53$; $p<0,05$), что свидетельствовало о зависимости между вентиляционной нагрузкой и степенью последующей бронхоконстрикции.

Изучение температуры выдыхаемого воздуха на протяжении гипервентиляции показало, что у больных БА и ПА значения температуры выдыхаемого воздуха превышали таковую у здоровых лиц (рис. 3).

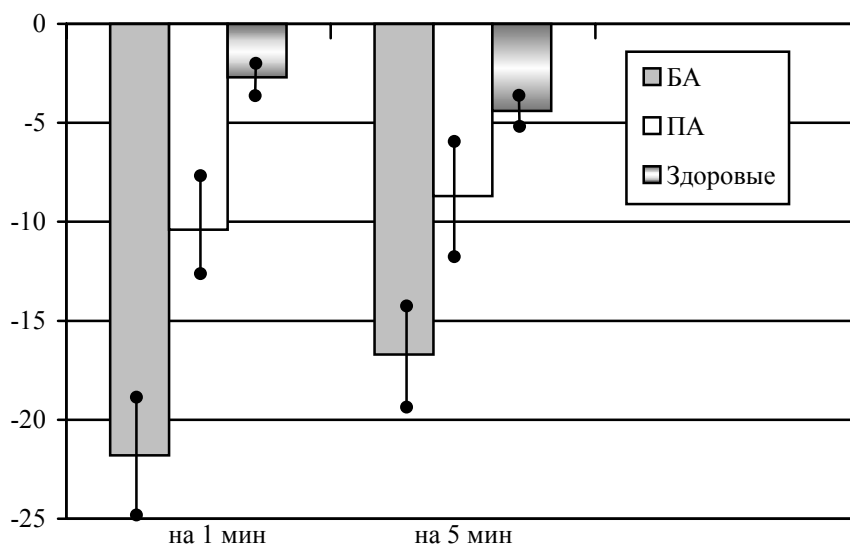


Рис. 2. Изменения $ОФВ_1$ на 1 и 5 минутах после изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (в % от исходной величины).

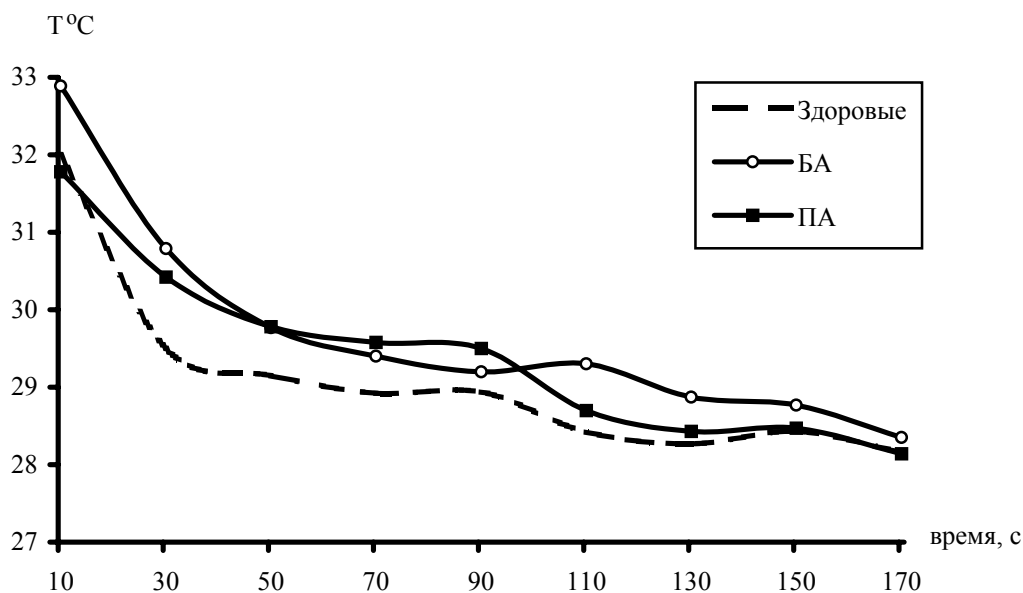


Рис. 3. Динамика температуры выдыхаемого воздуха на протяжении ИГХВ.

Эти данные существенно отличаются от полученных нами ранее при обследовании больных хроническим бронхитом [7]. У последних в конце холодовой провокации отмечалась четкая тенденция к снижению температуры выдыхаемого воздуха по мере прогрессирования заболевания, связанная с нарушением респираторного теплообмена. У больных же БА, ПА мы не нашли предполагаемых расстройств, что подчеркнуло различия в механизмах развития холодовой бронхоспастической реакции.

Мы не нашли тесной связи между реакцией на холодный воздух и иные стимулы. Лишь у 10 из 35 больных БА и у 6 из 26 больных ПА реакция на холодный воздух сочеталась с реакцией на беротек. Это свидетельствовало о специфичности холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Полученные данные свидетельствуют, что для больных БА уже на ранней стадии заболевания характерна холодовая гиперреактивность дыхательных путей, которая проявляется совокупностью клинических симптомов и выявляется с помощью изокапнической гипервентиляции холодным воздухом по уменьшению скоростных параметров форсированного выдоха от исходных значений. В отличие от больных хроническим бронхитом у больных БА и ПА нарушения респираторного теплообмена не являются ведущей причиной холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Учитывая имеющиеся сведения, мы полагаем, что у больных бронхиальной астмой и больных хроническим бронхитом реализация бронхоспазма при холодовой провокации происходит разными путями. Однако, существует объединяющий фактор, способный играть главенствующую роль в холодовой гиперреактивности. Поскольку было доказано существование в носовой полости и гортани холодовых рецепторов [11], представляется разумным говорить о существующей специфической гиперчувствительной реакции, рефлекторно реализуемой вследствие раздражения холодовых рецепторов гортани по волокнам верхнего гортанного и блуждающего нервов. Дополнительным фактором бронхоконстрикции следует считать нарушения осмолярности слизистой из-за избыточного испарения влаги с ее поверхности при изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Последнее могло служить пусковым механизмом для развития бронхоконстрикторной реакции и последующей ее реализацией на клеточно-рецепторном уровне через высвобождение гистамина и других биологически активных веществ, увеличение активности ирритантных рецепторов блуждающего нерва и α -адренорецепторов симпатической нервной системы, а также нарушение кальциевого обмена, что более характерно для больных бронхиальной астмой.

Выводы

1. Ключевым механизмом нарушения вентиляционной функции легких при бронхиальной астме является динамический бронхоспазм, выраженность которого тесно взаимосвязана со степенью гиперреактивности дыхательных путей.

2. Для больных бронхиальной астмой характерно наличие холодовой гиперреактивности дыхательных путей, при этом нарушения респираторного теплообмена не являются ее ведущей причиной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма/Под ред. А.Г.Чучалина.- М.:Агар,1997.-Т.1.-432 с.
2. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатьева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких//Пульмонология.-1991.-№4.-С.30-34.
3. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях Северо-востока СССР/М.Т.Луценко, С.С.Целуйко, В.П.Самсонов и др.-Благовещенск,1990.-С.124-130.
4. Ландышев Ю.С., Доровских В.А., Ушаков В.Ф. Эпидемиология, клинко-функциональные основы формирования, лечения и профилактики неспецифических заболеваний легких в климато-географических условиях Дальнего Востока.- Благовещенск,1994.-304 с.
5. Ю.М.Перельман, Приходько А.Г. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей: Методические рекомендации.-Благовещенск,1998.-8 с.
6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей у здоровых людей//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-1999.-Вып.5.-С.11-18.
7. Приходько А.Г., М.Перельман. Холодовая реактивность дыхательных путей у больных хроническим бронхитом//Пульмонология.-2003.-№3.-С.24-28.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.-СПб.: Медицинское информационное агентство,1995.-365 с.
9. Cold air test: a simplified method for airway reactivity/ B.K.Assoufi, M.B.Dally, A.J.Newman-Taylor, D.M.Denison//Bull. Eur. Physiopathol. Respir.-1986.-Vol.22.-P.349-357.
10. Influence of the duration of inhalation of cold dry air on the resulting bronchoconstriction in asthmatic subjects/N.Caire, A.Cartier, H.Ghezso, J.L.Malo//Eur. Respir. J.-1989.-Vol.2.-P.741-745.
11. Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B. Characteristics of laryngeal cold receptors//Respir. Physiol.-1988.-Vol.71.-№3.-P.287-297.

