

УДК 616.248:612.223(001.18)

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТЕМПЕРАТУРЫ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ**А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Н.М.Смирнова***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Анализ температуры выдыхаемого воздуха является одним из неинвазивных методов оценки активности воспалительного процесса у больных бронхиальной астмой. Для разработки количественных критериев диагностически значимых изменений температуры выдыхаемого воздуха определена межсуточная и 2-недельная вариабельность данного параметра. У 39 больных бронхиальной астмой измеряли температуру выдыхаемого воздуха с помощью аппарата «X-halo» (Delmedica) во время трех визитов: исходно, на следующий день и через 2 недели после лечения. При динамическом наблюдении у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей отмечалась высокая межсуточная вариабельность температуры выдыхаемого воздуха, что снижает возможность использования данного показателя для оценки контроля тяжести состояния таких пациентов.

Ключевые слова: температура выдыхаемого воздуха, бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей.

SUMMARY**VARIABILITY OF EXHALED BREATH TEMPERATURE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DURING DYNAMIC OBSERVATION****A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, N.M.Smirnova***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The analysis of exhaled breath temperature is one of non-invasive methods of the estimation of inflammatory process activity in patients with bronchial asthma. To develop quantitative criteria of diagnostically important changes of exhaled breath temperature, daily and two-week variability of this parameter was determined. The exhaled breath temperature was measured by «X-halo» (Delmedica) in 39 patients with bronchial asthma during three visits: initially, the next day and in two weeks after treatment. During dynamic observation patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness had a high day-to-day variability of the exhaled breath temperature, which diminishes the possibility of its use for the estimation of disease severity control in such patients.

Key words: exhaled breath temperature, bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness.

Бронхиальная астма, являясь, по сути, хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, сопровождается рядом характерных патофизиологических изменений, затрагивающих микроциркуляторное русло. В результате выброса сосудорасширяющих медиаторов (гистамин, брадикинин, оксид азота и т.д.) и ангиогенеза усиливается бронхиальный кровоток, увеличивается количество кровеносных сосудов слизистой оболочки респираторного тракта, повышается проницаемость сосудов, что приводит к утолщению слизистой и уменьшению просвета дыхательных путей. Совокупность этих факторов способствует изменению респираторного теплообмена и, как следствие, повышению температуры выдыхаемого воздуха относительно здоровых лиц [7]. Вместе с тем, респираторный теплообмен тесно связан с холодовой реактивностью дыхательных путей [2]. По нашим данным, в регионах с резко континентальным климатом до 80% астматиков имеют постоянную либо флюктуирующую гиперреактивность дыхательных путей к холодному воздуху [4], для которых характерно нестабильное течение заболевания, связанное с усилением активности воспалительного процесса вследствие оксидативного стресса [1]. Кратковременное терапевтическое воздействие на дыхательные пути противовоспалительными препаратами снижает температуру выдыхаемого воздуха [8], что позволило ряду исследователей предложить использование данного показателя в качестве одного из легкодоступных неинвазивных маркеров диагностики воспаления и контроля над заболеванием [9, 10, 11]. Поскольку воспалительные изменения в дыхательных путях всегда предшествуют ухудшению их проходимости, регистрация температуры выдыхаемого воздуха способна выявить раннее обострение астмы. В настоящее время разработаны устройства и технологии для измерения температуры выдыхаемого воздуха в диагностических целях [3, 12]. Для разработки количественных критериев диагностически значимых изменений температуры выдыхаемого воздуха следует определить вариабельность данного параметра в различные промежутки времени.

Цель исследования заключалась в определении межсуточной и 2-недельной вариабельности температуры выдыхаемого воздуха у больных БА в зависимости от наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Материалы и методы исследования

Нами проведено комплексное обследование 39 больных (28 женщин, 11 мужчин) с частично контролируемым течением бронхиальной астмы, находив-

шихся в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Диагноз был выставлен в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [5]. Возраст обследуемых составил от 19 до 55 лет ($35,7 \pm 1,46$ лет), рост – $166,3 \pm 1,2$ см, вес – $75,4 \pm 2,3$ кг. Курили 8 пациентов. Контрольная группа включала 10 здоровых лиц: средний возраст – $31,8 \pm 2,5$ год, рост – $168 \pm 1,5$ см, вес – $69,6 \pm 2,7$ кг.

Все больные имели ежедневные дневные и ночные симптомы астмы и не имели выраженных обструктивных нарушений: ОФВ₁ в пределах $91,8 \pm 3,8\%$ от должной величины, соответствующей их возрасту, полу и росту. Пациенты после детального ознакомления подписывали протокол информированного согласия. Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. На момент включения в проводимое исследование больные получали медикаментозную терапию низкими и средними суточными дозами ингаляционных кортикостероидов, β_2 -агонистов, в комбинации.

В начале исследования больные были подвергнуты тщательному субъективному и объективному осмотру. Пациенты интервьюировались после стандартного анкетного опроса с целью выявления клинических признаков реагирования на холодный воздух. Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями ATS/ERS [6, 13]. Критерием отбора для больных служило отсутствие общих противопоказаний для проведения функциональных исследований, полное их согласие и осознание цели проводимого обследования. Испытуемые были хорошо информированы о вынужденном дискомфорте, который мог возникнуть при проведении ингаляционных провокационных проб. Во избежание влияний циркадных ритмов все пациенты обследовались в первую половину дня, через 2 часа после легкого завтрака.

Спирометрия выполнялась на аппарате «Flowscreen» (Erich Jaeger, Германия) с последующей проверкой на обратимость обструкции дыхательных путей спустя 15 минут после ингаляции 200 мкг салбутамола.

Проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом проводилась путем гипервентиляции в течение 3 минут охлажденной до -20°C воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 . Уровень вентиляции соответствовал 60% должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле: $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \times 35$. Контрольные исследования вентиляционной функции легких выполнялись перед началом холодовой провокации и после нее на 1 и 5 минутах восстановительного периода [2].

Исследование температуры выдыхаемого воздуха проводилось больным по методу Т.А. Popov et al. [12] при помощи устройства для измерения температуры выдыхаемого воздуха «X-halo» (Delmedica, Сингапур). Больные располагались сидя, опираясь локтями на стол, инструктировались держать колбу аппарата в обеих руках, перед лицом, плотно обхватив губами за-

губник. Вдох осуществлялся через нос, при характерной для больного глубине и частоте дыхания, выдох – ртом, через загубник в отверстие колбы. Температурный индикатор регистрировал значения параметра с 1-минутным интервалом. Измерение прекращалось через 5-10 минут, после достижения устойчивого плато и появления звукового сигнала.

Перед всеми исследованиями больным отменялась медикаментозная терапия, запрещалось в течение 1,5 часов принимать пищу и горячие напитки, курить, выполнять любую физическую нагрузку, менять местонахождение. Дизайн исследования предполагал трехкратное измерение температуры выдыхаемого воздуха: при поступлении пациента в клинику 2 дня подряд (1, 2 визит) и через 2 недели (3 визит) после начатого лечения. Первая регистрация температуры осуществлялась пациенту в утренние часы (9^{00} - 9^{30}), последующие – в те же временные интервалы с целью исключения суточной вариабельности значений.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t). Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t, в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. При оценке внутригрупповых различий применяли парный критерий t, критерий Вилкоксона. Принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ стабилизированной температуры выдыхаемого воздуха в общей массе больных не выявил существенных межсуточных и дневных различий, показав тенденцию к снижению средних ее значений (табл. 1) в процессе наблюдения, а также по отношению к здоровым лицам. В тоже время привлекает внимание высокая межсуточная вариабельность температуры выдыхаемого воздуха, оцениваемая по величине стандартной ошибки среднего арифметического значения. Как правило, величина показателя, полученная у одного и того же человека при повторных измерениях в процессе одного исследования или в различные временные промежутки, даже при соблюдении одинаковых условий в той или иной мере различается между собой. Эти изменения могут быть обусловлены биологической вариабельностью показателя, которые не зависят от нестабильной работы аппаратуры или несоблюдения требований к процедуре измерения. У здоровых они могут быть связаны предположительно с воздействием табакокурения либо других химических или физических факторов (прием пищи, физическая нагрузка и т.д.), которые мы заведомо постарались исключить в процессе тестирования, тем самым снизив их влияние на вариабельность. У астматиков же состояние респираторной системы, а, следовательно, и температуры выдыхаемого воздуха способно измениться в процессе самой процедуры измерения вследствие высокой лабильности функционального состояния бронхов. На снижение воспроизводимости

влияют особенности течения и форма бронхиальной астмы, активность воспалительного процесса, ответ на медикаментозную терапию.

Для оценки отклонения показателя от нормы и нахождения области патологических изменений были сопоставлены фактические значения температуры выдыхаемого воздуха больных бронхиальной астмой с контрольными. За вариант нормы приняты значения, входящие в доверительный интервал

у здоровых лиц ($M \pm \sigma$). В общей массе больных у 26,7% астматиков имелось снижение температуры выдыхаемого воздуха, в 13,3% случаев параметр превысил значение верхней границы доверительного интервала контрольной группы, что косвенным образом свидетельствовало о фенотипических различиях в механизме формирования нарушений функционального состояния дыхательных путей.

Таблица 1

Динамика температуры выдыхаемого воздуха в процессе динамического наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Больные бронхиальной астмой		
		1 визит	2 визит	3 визит
$T_1, ^\circ\text{C}$	$24,32 \pm 0,72$	$24,89 \pm 0,45$	$24,81 \pm 0,48$	$24,59 \pm 1,04$
$T_2, ^\circ\text{C}$	$34,42 \pm 0,17$	$33,68 \pm 0,25; p < 0,05$	$33,52 \pm 0,32; p < 0,05$	$33,51 \pm 0,59$
$\Delta T, ^\circ\text{C}$	$9,99 \pm 0,68$	$8,79 \pm 0,51$	$8,71 \pm 0,55$	$8,92 \pm 1,11$

Примечание: T_1 – температура в приборе в начале измерения; T_2 – температура в приборе, зарегистрированная в конце измерения у пациента; ΔT – разница абсолютных значений температур в начале и конце измерения; p – достоверность различий в сравнении с группой контроля.

В связи с этим, по результатам бронхопровокационной пробы больные были разделены на 2 группы: в первую (13 человек) вошли пациенты с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -27,3 \pm 5,02\%$), во вторую (26 человек) – не имевшие на момент исследования реакции к холодному воздуху ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -3,71 \pm 0,90\%$; $p < 0,001$). Исходно существенных межгрупповых различий в проходимости дыхательных путей у больных нами не выявлено ($\text{ОФВ}_1 = 2,75 \pm 0,23$ и $3,02 \pm 0,18$ л, соответственно; $p > 0,05$), но имелись достоверные отличия с группой здоровых лиц ($\text{ОФВ}_1 = 4,09 \pm 0,32$ л; $p < 0,01$)

На рисунке показана незначительная тенденция к увеличению среднегрупповых значений показателя в динамике у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей и его снижению у лиц, не имевших бронхоконстрикторной реакции на холод. Обращает на себя внимание большой разброс индивидуальных значений, полученных у пациентов первой группы при

1 и 2 визитах, вследствие чего стандартная ошибка средней величины измерений в 2 раза превышала таковую у пациентов 2 группы.

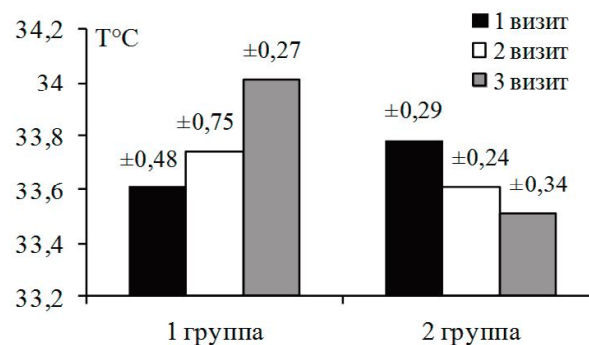


Рис. Температура выдыхаемого воздуха в динамике у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (1 группа) и с неизменной реакцией на холодный воздух (2 группа).

Таблица 2

Суточная воспроизводимость температуры выдыхаемого воздуха ($M \pm m$)

Группы	$M \pm m$ (парный t)	Стандартное отклонение	Коэффициент вариации, %	Воспроизводимость
1 группа	$0,13 \pm 0,701$	2,55	20,3	3,54
2 группа	$0,08 \pm 0,257$	1,31	16,5	1,82

Как оказалось, пациенты 1 группы имели худшую воспроизводимость показателя, практически в 2 раза превышавшую величину, полученную у больных 2 группы. Это свидетельствует о нестабильности респираторного теплообмена, существующего у больных бронхиальной астмой,отягощенной наличием холодовой гиперреактивности дыхательных путей, что связано с особенностями формирования последней. В свою очередь, это может приводить к снижению надежности получаемой информации и должно учитываться при использовании метода термометрии для оценки контроля тяжести состояния астматиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническое значение определения показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / Н.М.Горячкина [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.42. С.8–12.
2. 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.
3. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности

дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.22–28.

4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

5. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2011. URL: <http://www.ginasthma.com>.

6. Standardization of spirometry / M.R.Miller [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №2. P.319–338.

7. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol.165, №2. P.181–184.

8. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma // Respir. Res. 2005. Vol.6, №1. P.15.

9. Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease / G.L.Piacentini [et al.] // Clin. Exp. Allergy. 2007. Vol.37, №3. P.415–419.

10. Exhaled breath temperature as a marker of airway remodelling in asthma: a preliminary study / G.L.Piacentini [et al.] // Allergy. 2008. Vol.63, №4. P.484–485.

11. Daily monitoring of asthmatics by means of individual devices for exhaled breath temperature measurement / T.A.Popov [et al.] // IEEE SENSORS J. 2010. Vol.10, №1. P.44–48.

12. Development of an individual device for exhaled breath temperature measurement / T.A.Popov [et al.] // IEEE SENSORS J. 2010. Vol.10, №1. P.110–113.

13. Standardization of the measurement of lung volumes / J.Wanger [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №3. P.511–522.

REFERENCES

1. Goryachkina N.M., Zhou X.D., Li Q., Perelman J.M., Borodin E.A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 42:8–12.

2. Prihodko A.G., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 1999; 5:11–18.

3. Perelman J.M., Prihodko A.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2002; 12:22–28.

4. Prihodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Giper-*

reaktivnost' dykhatel'nykh putey [Airways Hyperreactivity]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

5. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2011. Available at: <http://www.ginasthma.com>.

6. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338.

7. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(2):181–184.

8. Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir. Res.* 2005; 6(1):15.

9. Piacentini G.L., Peroni D., Crestani E., Zardini F., Bodini A., Costella S., Boner A.L. Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37(3):415–419.

10. Piacentini G.L., Peroni D.G., Bodini A., Corradi M., Boner A.L. Exhaled breath temperature as a marker of airway remodelling in asthma: a preliminary study. *Allergy* 2008; 63(4):484–485.

11. Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Lazarova C.T., Tzachev C.T., Dimitrov V.D., Gill J. Daily monitoring of asthmatics by means of individual devices for exhaled breath temperature measurement. *IEEE SENSORS J.* 2010; 10(1):44–48.

12. Popov T.A., Kralimarkova T.Z., Tzachev C.T., Dunev S.S., Dimitrov V.D., Gill J. Development of an individual device for exhaled breath temperature measurement. *IEEE SENSORS J.* 2010; 10(1):110–113.

13. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., Macintyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardization of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522.

Поступила 03.08.2012

Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prihodko,

MD, PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: prih-anya@ya.ru