

*А.Г. Приходько, Ю. М. Перельман*

## **ХОЛОДОВАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ**

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

AIRWAY COLD REACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS

*A.G.Prikhodko, Yu.M.Perelman*

### **Summary**

To investigate cold airway reactivity we observed 88 patients with chronic bronchitis. The cold airway hyper-reactivity revealed by cold isocapnic hyperventilation was established to take place in one third of the patients and was represented by a set of clinical symptoms. The severity of subsequent bronchial constriction depended on an initial airway patency, a level of ventilation and the temperature fall during the cold provocation.

### **Резюме**

С целью изучения чувствительности рецепторного аппарата дыхательных путей к холодовому воздействию и разработки на этой основе диагностических критериев обследовано 88 больных хроническим бронхитом. Установлено, что у трети из них имела место холодовая гиперреактивность дыхательных путей, которая проявлялась совокупностью клинических симптомов и была выявлена с помощью изокапнической гипервентиляции холодным воздухом. Степень последующей бронхоконстрикторной реакции зависит от исходной бронхиальной проходимости, уровня вентиляции и снижения температуры при холодовой провокации.

Повышенная реактивность дыхательных путей является облигатным признаком бронхиальной астмы [7]. Вместе с тем показано, что у значительной части больных хроническим бронхитом (ХБ) также имеет место бронхиальная гиперреактивность [4]. Известно бронхоконстрикторное действие холодного воздуха на чувствительных к нему лиц. На этом основано использование с целью диагностики холодовой гиперреактивности дыхательных путей пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) [9].

При адаптации к холоду система внешнего дыхания испытывает значительное напряжение. Адаптивные сдвиги прежде всего направлены на снижение респираторных теплопотерь и защиту дыхательных путей от холодового поражения [8]. У больных ХБ воспалительные изменения в дыхательных путях могут способствовать увеличению их реактивности, а также служить предрасполагающим фактором для возникновения холодовой бронхоконстрикции [3].

Цель этой работы заключалась в клинико-физиологической характеристике холодовой реактивности дыхательных путей у больных ХБ и разработке на этой основе критериев ее диагностики.

Для проведения холодовой бронхопровокационной пробы нами [5] усовершенствовано устройство [2] для охлаждения вдыхаемого воздуха, которое было включено в состав инструментального комплекса для кардиореспираторных исследований фирмы "Эрих Егер" (Германия). Источником холодного воздуха служил модифицированный кондиционер БК-1500, снабженный системами для термо- и спирометрии, газоанализа. Контроль над температурой вентилируемого воздуха осуществлялся в реальном масштабе времени с помощью двух малоинерционных термисторов, встроенных в V-образную клапанную коробку и расположенных непосредственно у рта испытуемого. Присоединение устройства к пневмотахографу обеспечивало непрерывное измерение параметров вентиляции: минутного объема дыхания, частоты ды-

хания (ЧД), дыхательного объема. Значения усреднялись за каждые 10 с, а через 3 мин регистрация их прекращалась.

Проба проводилась путем гипервентиляции в течение 3 мин охлажденной до  $-20^{\circ}\text{C}$  воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$ . Эта концентрация  $\text{CO}_2$  во вдыхаемом воздухе была достаточной для того, чтобы поддерживать  $\text{pCO}_2$  на эукапническом уровне во избежание бронхоконстрикторного влияния гипокапнии. Уровень вентиляции задавался строго индивидуально и соответствовал 60% от должной максимальной вентиляции легких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле:  $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \cdot 35$ . Продолжительность и уровень вентиляции были выбраны в соответствии с рекомендациями [9]. Цель, которую мы преследовали при этом, — получение максимальной бронхоконстрикторной реакции при минимальном усилии со стороны обследуемого. Особенностью пробы являлось то, что испытуемый поддерживал заданную глубину и ЧД стабильными на протяжении всего исследования. ЧД задавалась с помощью метронома, а глубина — по амплитуде спирограммы на экране осциллоскопа, соединенного с пневмотахографом. При этом обследуемый располагался таким образом, чтобы самостоятельно визуально по амплитуде спирограммы на экране контролировать глубину дыхания с одновременно навязываемой частотой.

Вентиляционная функция до и после холодовой провокации оценивалась по данным кривой поток-объем форсированного выдоха (ПОФВ), рассчитывалась разница между абсолютными значениями показателей до и после ЙГХВ в % от исходной величины. Контрольные исследования выполнялись перед началом холодовой провокации и после нее на 1, 5, 30-й минутах восстановительного периода.

Для исследования неспецифической реактивности бронхов проводилась ингаляционная проба с 0,1% раствором ацетилхолина хлорида (АХ) и бронходилатационная проба с беротеком.

Статистический анализ проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента ( $t$ ), использованием корреляционного и дискриминантного анализов. Сравнение частот альтернативного распределения проводили по критерию  $\chi^2$  Пирсона.

Нами обследовано 88 больных ХБ, в том числе 50 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) и 38 хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ). Контрольная группа включала 26 здоровых лиц. Во избежание влияния суточных ритмов все больные обследовались в 10 ч, через 2 ч после легкого завтрака. Исключался контакт с холодным воздухом и холодной водой за 1,5–2 ч до исследования, запрещалось курение сигарет за 2 ч до исследования. Прием лекарственных препаратов отменялся в соответствии с условиями проведения бронхопровокационных проб [10].

Субъективная реакция на холод в зимнее время года была отмечена у 6 (23%) здоровых, 32 (64%)

больных ХНБ и 28 (74%) больных ХОБ. При воздействии холодного воздуха пациенты испытывали затруднение дыхания, кашель, одышку, заложенность и слизистые выделения из носа. У 15 (30%) больных ХНБ и 15 (39%) больных ХОБ эти жалобы оставались в течение 20–30 мин при переходе в теплое помещение. Как показано на рис.1, у больных ХНБ чаще появлялись затруднение носового дыхания и слизистые выделения из носа, тогда как больные ХОБ жаловались на кашель и общее затруднение дыхания.

В ходе проведения холодовой провокации уровень развиваемой вентиляции был тесно связан с проходимость дыхательных путей. Больные ХНБ адекватно выполняли навязываемую им вентиляционную нагрузку ( $90,9 \pm 2,3\%$ ), тогда как больные ХОБ не могли достичь заданного уровня вентиляции ( $70,9 \pm 4,3\%$ ) и достоверно отличались от группы здоровых ( $101,2 \pm 5,9\%$ ) и больных ХНБ. У 1 больного ХНБ и 3 больных ХОБ ингаляция холодного воздуха была прекращена в начале гипервентиляции из-за возникшего затруднения дыхания.

Клинические проявления раздражения дыхательных путей после холодовой бронхопровокации отмечались у 57% больных ХБ, в том числе у 26 (52%) больных ХНБ и у 24 (63%) ХОБ. Они выражались 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.2. Больные ХОБ достоверно чаще испытывали после провокации затруднение дыхания, тогда как больные ХНБ — кашель. Сравнение результатов холодовой пробы с натурными условиями показало, что больные ХНБ в равной степени отвечали кашлем на раздражение дыхательных путей и в меньшей степени имели затруднение дыхания и одышку при произвольной гипервентиляции холодным воздухом. Больные ХОБ практически одинаково часто испытывали

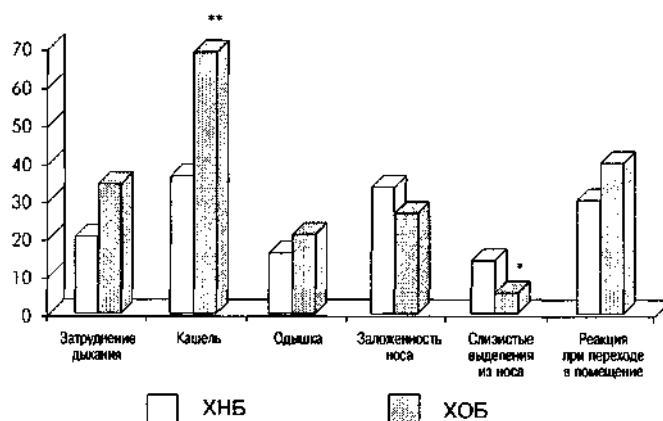


Рис.1. Частота симптомов у больных ХБ при дыхании холодным воздухом в натурных условиях.

Здесь и далее \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

затруднение дыхания, тогда как кашель и одышка в условиях пробы их беспокоили реже.

При анализе изменений параметров кривой ПОФВ обнаружено, что у больных ХБ имелось достоверное снижение  $ОФВ_1$  через 1 и 5 мин после ИГХВ по сравнению с исходными величинами (см. таблицу). В связи с большим разбросом индивидуальных значений, связанным с разнонаправленными сдвигами скоростных параметров ПОФВ, степень этого снижения в среднем по группам не достигала статистической достоверности по сравнению с группой здоровых лиц. К 30-й минуте отмечалось 2-кратное уменьшение отклонений, свидетельствовавшее о частичном восстановлении проходимости дыхательных путей, более выраженном у больных ХОБ ( $\Delta ОФВ_1$  уменьшилась в среднем на 64%, в то время как у больных ХНБ на 42%).

Аналогичные изменения претерпевали и другие показатели кривой ПОФВ, характеризующие проходимость крупных дыхательных путей. Из показателей, характеризующих проходимость дистальных бронхов, лишь у больных ХНБ сразу после провокации отмечалось достоверное снижение  $МОС_{75}$ .

У больных ХНБ  $\Delta ОФВ_1$  достоверно коррелировала со снижением температуры выдыхаемого воздуха в первые 30 с ИГХВ ( $r=-0,39, p<0,05$ ). У больных ХОБ эта зависимость исчезала, но появлялась корреляция с дыхательным объемом во время проведения пробы ( $r=-0,40, p<0,05$ ), что свидетельствовало о зависимости между вентиляционной нагрузкой и степенью последующей бронхоконстрикции.

Аналогичная прямо пропорциональная зависимость респираторных теплопотерь от минутной вентиляции, а также от температуры вдыхаемого воздуха показана у больных бронхиальной астмой [11, 13]. Высказано предположение [14], что охлаждение респираторного тракта может вызывать первоначальную констрикцию бронхиальных сосудов, а в дальнейшем реактивную гиперемия и отек при согревании во время восстановления, изменяя тем самым проходимость дыхательных путей. Однако в отличие от больных бронхиальной астмой в проведенном нами исследовании у больных ХБ во время гипервен-

тиляции происходило постепенное снижение температуры выдыхаемого воздуха и поэтому ожидать реактивную гиперемия и отек в восстановительный период представлялось сомнительным. В то же время реакция на ингаляцию бронходилататора после холодной бронхопровокации указывает на спазм гладкой мускулатуры как основную причину сужения дыхательных путей [15].

При анализе индивидуальных значений установлено, что измененная реактивность на холодный воздух имела у 54 (61%) больных ХБ. Из них у 36 (41%) больных по разработанным нами ранее критериям [6] выявлена холодовая бронхоконстрикция. Достоверное снижение  $ОФВ_1$  (более чем на 10% от исходного) выявлено у 12 больных ХНБ и 15 больных ХОБ ( $\chi^2=2,43, p>0,05$ ), при этом у 2 больных ХОБ бронхоконстрикторная реакция была поздней (через 30 мин после провокации). У 1 больного ХНБ критерием гиперреактивности дыхательных путей было снижение ПОС и у 1 — жизненной емкости легких. У 7 больных ХОБ о наличии холодовой гиперреактивности также свидетельствовало о снижении ПОС. При этом у 25 больных ХБ выявленная гиперреактивность в соответствии с установленными критериями была отнесена к умеренной степени, у 10 — к значительной и у 1 — к резкой.

Особый интерес представляет тот факт, что у 2 больных ХНБ и у 9 больных ХОБ имелось достоверное улучшение  $ОФВ_1$  после ИГХВ ( $\chi^2=7,42; p<0,01$ ), свидетельствовавшее о парадоксальном улучшении проходимости крупных дыхательных путей в ответ на холодное воздействие. У 7 больных ХНБ после ИГХВ установлено достоверное увеличение  $МОС_{50}$  и  $МОС_{75}$ , свидетельствовавшее об улучшении проходимости дистальных бронхов. Общее число лиц с зарегистрированной бронходилатацией в ответ на холодное воздействие составило 18 (20%) человек. Скорее всего, у этих больных наступала стойкая вазоконстрикция за счет нарушений в регуляции бронхиального кровотока [12].

Для выявления функциональных параметров, определяющих возникновение бронхоконстрикторной реакции у больных ХБ, нами проведен дискриминантный анализ, в результате которого  $МОС_{50}$  и разность температур выдыхаемого воздуха в начале и в конце ИГХВ ( $\Delta T_{\text{выд}}^{\circ}$ ) оказались непосредственно связаны с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (вероятность различий выборок 95,9%). На основании полученных данных выведено дискриминантное уравнение:

$$d=56,07 \cdot МОС_{50} - 28,31 \cdot \Delta T_{\text{выд}}^{\circ}$$

Значения дискриминантной функции менее 16,12 позволяют надежно диагностировать холодовую гиперреактивность дыхательных путей.

Мы не нашли тесной связи между реакцией пациентов на холодный воздух и другие провокационные агенты. Только у 5 (11%) больных реакция на холодный воздух сочеталась с реакцией на АХ. Совпадение

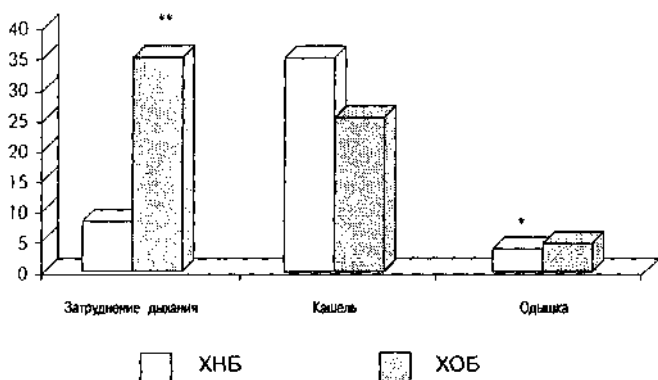


Рис.2. Реакция больных ХБ на ИГХВ (в % от числа больных в группе).

Динамика параметров ПОФВ после ИГХВ у больных ХБ (в % от исходных значений)

Показатель	Группа	Через 1 мин	Через 5 мин	Через 30 мин
ΔПОС	ХНБ	-5,7±2,55	-7,7±2,37	-3,9±2,41
	ХОБ	-9,1±3,77	-7,1±4,50	-4,7±3,43
ΔФЖЕЛ	ХНБ	-3,0±1,43	-3,5±1,13	-1,6±0,89
	ХОБ	-4,8±1,82	-4,4±2,11	-2,0±1,42
ΔОФВ <sub>1</sub>	ХНБ	-5,9±1,83	-6,7±1,90	-3,4±1,53
	ХОБ	-6,3±2,26	-5,1±2,65	-2,3±1,96
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ	ХНБ	-2,7±1,42	-3,9±1,58	-0,9±1,22
	ХОБ	-1,0±2,12	-1,3±1,94	-0,4±2,43
ΔМОС <sub>50</sub>	ХНБ	-2,6±3,33	-4,3±3,01	1,1±3,23
	ХОБ	-6,1±4,96	-4,8±4,43	-0,1±4,74
ΔМОС <sub>75</sub>	ХНБ	-10,1±3,25	-7,0±5,33	-3,9±3,40
	ХОБ	-8,8±7,9	-6,3±6,86	-2,2±8,31

между бронходилатационной реакцией на беротек и бронхоконстрикторной реакцией на холод было получено у 11 (19%) больных. Всего лишь у 3 (7%) из них имелось совпадение по трем пробам одновременно. Это свидетельствовало о том, что не все больные с измененной неспецифической реактивностью бронхов имели холодовую гиперреактивность.

Обобщая имеющиеся данные, можно предположить, что реализация бронхоспазма при холодовой провокации может происходить разными путями. Однако они должны быть подчинены объединяющему фактору, который способен играть главенствующую роль в холодовой гиперреактивности. Поскольку было доказано существование в носовой полости и гортани холодовых рецепторов [1,16], нам представляется интересным говорить о существующей специфической гиперчувствительной реакции, рефлекторно реализуемой вследствие раздражения холодовых рецепторов гортани по волокнам верхнегортанного и блуждающего нервов. Дополнительным фактором бронхоконстрикции следует считать нарушения осмолярности слизистой из-за избыточного испарения влаги с ее поверхности при ИГХВ.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что более чем у трети больных ХБ формируется холодовая гиперреактивность дыхательных путей, которая проявляется характерной совокупностью клинических симптомов и выявляется с помощью ИГХВ по уменьшению скоростных параметров форсированного выдоха от исходных значений. Степень бронхоконстрикторной реакции на воздействие холодного воздуха зависит от исходной бронхиальной проходимости, уровня вентиляции и снижения температуры при холодовой провокации. У части больных ХБ измененная холодовая реактивность дыхательных путей проявляется улучшением бронхиальной проходимости после ИГХВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глебовский В.Д., Баев А.В. Раздражение тригеминальных рецепторов слизистой оболочки полости носа дыхательными потоками воздуха. Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова 1984; 70 (11): 1534-1541.
2. Горбенко П.П., Дубинская А.В. Реактивность бронхов у здоровых лиц как критерий оценки холодовой пробы. Тер. арх. 1985; 3: 85-88.
3. Горбенко П.П., Зильбер Н.А., Игнатъева М.Н. Провокационная проба с гипервентиляцией холодным воздухом у больных неспецифическими заболеваниями легких. Пульмонология 1991; 4: 30-34.
4. Перельман Ю.М., Прилико Н.С. Гиперреактивность дыхательных путей при хроническом бронхите. Бюлл. физиол. и патол. дыхания 1998; 1: 28-34.
5. Приходько А.Г., Ульянычев Н.В., Перельман Ю.М. и др. Автоматизированный комплекс для исследования тепломассообмена в дыхательных путях человека. В кн.: Информатизация в деятельности медицинских служб: Республиканский сборник научных трудов. М.; 1992; ч.2: 187-194.
6. Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Респираторный теплообмен и холодовая реактивность дыхательных путей у здоровых людей. Бюл. физиол. и патол. дыхания 1999; 5: 11-18.
7. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1.
8. Шишкин Г.С., Петрунев С.А., Преображенская В.К. Особенности вентиляции легких при дыхании низкотемпературным воздухом. Физиология человека 1995; 21 (2): 61-66.
9. Assoufi B.K., Dally M.B., Newman-Taylor A.J., Denison D.M. Cold air test: a simplified method for airway reactivity. Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 1986; 22: 349-357.
10. Eiser N.M., Kerrebijn K.F., Quanjer P.H. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. Ibid 1983; 19: 495-514.
11. Ingenito E.P., Pichurko B.M., Lafleur J. et al. Breathing pattern affects respiratory heat loss but not bronchoconstrictor response in asthma. Lung 1990; 168: 23-34.
12. Matran R. Neural control of the airway mucosal vasculature: [Pap.] Brit. Pharmacol. Soc. and Assoc. Fr. Pharmacol. Jt Meet., Lyon 25-27 Apr., 1991. Fundam. Clin. Pharmacol. 1991; 5 (5): 379.
13. McFadden E.R. Respiratory heat and water exchange: physiological and clinical implications. J. Appl. Physiol. 1983; 54 (2): 331-336.
14. McFadden E.R., Lenner K.A.M., Strohl K.P. Postexertional airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis. J. Clin. Invest. 1986; 78 (1): 18-25.

15. *Mihalyka M., Wong /., James A.L. et al.* The effect on airway function on inspired air conditions after isocapnic hyperventilation with dry air. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82 (5, pt 1-2): 842-848.
16. *Sant'Ambrogio G., Mathew O.P., Sant'Ambrogio F.B.* Characteristics of laryngeal cold receptors. *Respir. Physiol.* 1988; 71 (3): 287-297.