

Влияние контроля над бронхиальной астмой на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста

И.В.Лещенко^{1,2}, Ю.Л.Баженова¹, С.А.Царькова¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»; 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторах

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Баженова Юлия Львовна – ассистент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 214-86-62; e-mail: Bazhenovay.L@bk.ru

Царькова Софья Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Резюме

Течение бронхиальной астмы (БА) сопровождается патологическими изменениями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем (ССС). Степень выраженности нарушений со стороны сердца функционального характера зависят от тяжести течения БА, уровня контроля, кратности применения короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА). Целью исследования явился анализ влияния контроля над БА на развитие кардиоваскулярных нарушений у детей раннего школьного возраста. **Материалы и методы.** Обследованы дети ($n = 95$) в возрасте 7–12 лет с БА различной степени тяжести и уровнем контроля. Проведен анализ показателей клинико-функционального состояния тонуса вегетативной нервной (ВНС) и ССС с использованием стандартной электрокардиографии, эхокардиографии с вычислением индекса массы миокарда левого желудочка, кардиоинтервалографии. **Результаты.** Выявлены изменения ВНС с признаками ее истощения и снижения адаптивных возможностей, нарушения сердечного ритма и проводимости, синдром соединительнотканной дисплазии сердца, нарушения гемодинамики и признаки адаптивного ремоделирования сердца. **Заключение.** Отсутствие контроля над БА и использование КДБА способствует развитию кардиоваскулярных нарушений.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, кардиоваскулярные нарушения, короткодействующие β_2 -агонисты.

Для цитирования: Лещенко И.В., Баженова Ю.Л., Царькова С.А. Влияние контроля над бронхиальной астмой на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 23–30. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-23-30

Effects of bronchial asthma control on cardiovascular disorders in early school age children

Igor' V. Leshchenko^{1,2}, Yuliya L. Bazhenova¹, Sof'ya A. Tsar'kova¹

1 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

2 – «Novaya bol'nitsa» Clinical Association LLC; ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Academic Advisor of «Novaya bol'nitsa» Clinical Association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Yuliya L. Bazhenova, Assistant of pediatric Department outpatient Faculty training and retraining, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 214-86-62; e-mail: bazhenovay.L@bk.ru

Sof'ya A. Tsar'kova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Department outpatient Faculty training and retraining, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 214-86-62; e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru

Abstract

The course of bronchial asthma (BA) is accompanied by pathological changes in the bronchopulmonary and cardiovascular systems. The severity of heart functional disorders depends on the severity of the BA Course, the level of control and the frequency of application of short-acting β_2 -agonists (SA β_2 A). **The aim** of the study was to analyze the impact of BA control on the development of cardiovascular disorders in children of early school age. **Methods.** Children ($n = 95$) aged 7–12 years with BA of varying severity and different levels of control were examined. The analysis of indicators of the clinical and functional state of the vegetal nervous system (VNS) and cardiovascular system tone using standard electrocardiography, echocardiography with calculation of the left ventricular myocardial mass index, cardiointervalography was performed. **Results.** Changes in VNS with signs of its depletion and decrease in adaptive capacity, cardiac rhythm and conduction disorders, connective tissue dysplasia syndrome, hemodynamic disorders and signs of adaptive heart remodeling have been detected. **Conclusion.** Lack of control over BA and the use of SA β_2 A promote cardiovascular disorders.

Key words: children, bronchial asthma, cardiovascular disorders, short acting β_2 -agonists.

For citation: Leshchenko I.V, Bazhenova Yu.L., Tsar'kova S.A. Effects of bronchial asthma control on cardiovascular disorders in early school age children. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 23–30 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-23-30

По данным многих исследований последних лет установлена взаимосвязь тяжести течения детской бронхиальной астмы (БА) с формированием сердечно-сосудистых расстройств – нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболические и структурные изменения миокарда [1–4].

В руководстве Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention – GINA, 2017*) подчеркивается, что целью лечения БА является достижение и поддержание контроля заболевания [5]. В последние два десятилетия произошел безусловный прогресс в диагностике и лечении БА, однако у большинства больных уровень контроля над БА остается крайне низким – 26–60 % [6–10]. Неконтролируемое течение БА связано с частым и нередко бесконтрольным применением короткодействующих β₂-агонистов (КДБА). Поэтому столь актуальной является задача изучения влияния КДБА на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). В этом отношении не являются исключением и пациенты с неконтролируемой БА детского возраста.

Целью исследования явился анализ влияния контроля над БА на развитие сердечно-сосудистых нарушений у детей раннего школьного возраста.

Материалы и методы

Под наблюдением в течение года находилось дети ($n = 95$; 68 (71,6 %) – мальчики; возраст – 7–12 лет; средний возраст – $10,2 \pm 1,7$ года; средняя длительность заболевания – $5,96 \pm 2,16$ года) с БА различной степени тяжести. В соответствии с объемом базисной терапии пациенты были распределены следующим образом: легкая БА – 23 (24,2 %), среднетяжелая БА – 44 (46,3 %), тяжелая БА – 28 (29,5 %) детей [4, 5]; у 29 (30,5 %) больных отмечено контролируемое, у 66 (69,5 %) – неконтролируемое течение заболевания [5, 11].

У всех детей оценивались жалобы, проводилась клиническая оценка вегетативного тонуса с использованием оценочных таблиц А.М.Вейна¹, измерение артериального давления (АД)² и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для оценки функционального

Таблица 1
Уровень контроля над бронхиальной астмой в соответствии со степенью тяжести течения заболевания
Table 1
Control level of bronchial asthma according to the severity of the disease course

Критерии контроля над БА	Степень тяжести течения БА			p
	легкая n = 23	среднетяжелая n = 44	тяжелая n = 28	
	1	2	3	
Дневные симптомы:				
• < 2 раз в неделю	23 (100)	30 (68,1)	7 (25,0)	$p_{1-2} = 0,0050$
• > 2 раз в неделю	–	14 (31,8)	21 (75,0)	$p_{1-3} = 0,0050$ $p_{2-3} = 0,0017$
Ограничение активности:				
• есть	–	15 (34,0)	26 (92,8)	$p_{2-3} = 0,0005$
• нет	23 (100)	29 (65,9)	2 (4,5)	$p_{1-2} = 0,0050$ $p_{1-3} = 0,0005$
Применение КДБД:				
• ≤ 2 раз в неделю	22 (95,7)	5 (11,4)	2 (7,2)	> 0,05
• > 2 раз в неделю	1 (4,3)	39 (88,6)	26 (92,8)	> 0,05
ОФВ ₁ ≥ 80 % доп.	23 (100)	14 (31,8)	6 (21,4)	$p_{1-2} = 0,0005$ $p_{1-3} = 0,0005$
ПСВ 60–80 % доп.	–	30 (68,1)	22 (78,5)	> 0,05
Ночные пробуждения:				
• есть	–	15 (34,1)	12 (42,9)	> 0,05
• нет	–	29 (65,9)	16 (57,1)	> 0,05
Обострение за истекший год:				
• 1–2 раза	18 (78,2)	9 (20,4)	2 (4,5)	$p_{1-2} = 0,0005$
• > 2 раз	5 (21,7)	35 (79,5)	26 (92,8)	$p_{1-3} = 0,0005$
Уровень контроля над БА:				
• частичный	5 (21,7)	35 (79,5)	26 (92,8)	$p_{1-2} = 0,0005$
• полный	18 (78,2)	9 (20,4)	2 (4,5)	$p_{1-3} = 0,0005$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; КДБД – короткодействующие бронходилататоры; статистическая достоверность различий между соответствующими показателями пациентов: p_{1-2} – 1-й и 2-й групп; p_{1-3} – 1-й и 3-й групп; p_{2-3} – 2-й и 3-й групп.

¹ Вейн А. М., ред. Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей. М.: МИА; 2005.

² Леонтьева И.В. Артериальная гипертензия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

³ Воробьев А.С., Зимина В.А. Амбулаторная эхокардиография у детей и взрослых: руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2015.

⁴ Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово; 2008.

состояния ССС выполнялись стандартная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с вычислением индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) по формуле *L.T.Teicholz et al.*³ Для функциональной оценки состояния вегетативной нервной системы применялся метод кардиоинтервалографии⁴.

Статистическая обработка проводилась с помощью стандартных пакетов статистической программы *Statistica 6.0* по критериям вариационно-статистического анализа. Значимость различий при сравнении средних уровней показателей в 2 группах, имеющих нормальное распределение, определялась по параметрическим критериям проверки гипотез о средних и дисперсиях *t*-критериях Стьюдента, в случае малой численности вариант – критерий Фишера с вычислением достоверности *p*. Достоверным различием показателей считался уровень значимости $p < 0,05$. Для определения корреляционной зависимости между 2 случайными величинами вычислялся коэффициент корреляции Пирсона (*r*).

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены признаки контроля над БА в зависимости от тяжести ее течения.

По результатам анализа полученных данных показано, что с увеличением тяжести течения БА уровень контроля над заболеванием снижается. У детей со среднетяжелой и тяжелой БА в большинстве наблюдений выявлено неконтролируемое течение заболевания, что свидетельствует о недооценке тяжести течения БА и / или неадекватной базисной терапии и предполагает дополнительное использование КДБА для купирования симптомов БА.

По результатам опроса была сформирована структура жалоб, представленная в табл. 2.

Как следует из данных, обобщенных в табл. 2, у каждого ребенка одновременно регистрировались несколько жалоб, характерных для синдрома вегетативной дисфункции (СВД). В большинстве наблюдений у детей с неконтролируемой БА выявлялись жалобы на слабость, утомляемость, одышку при физической нагрузке, кардиалгии, сердцебиение, головную боль, а у больных с контролируемым течением БА – на повышенную потливость. С учетом полученного результата можно предположить преобладание влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) у детей с контролируемой БА, в отличие от группы больных с неконтролируемым течением заболевания, у которых наблюдалась активность симпатического отдела [12].

При анализе клинической оценки характера и частоты выявления СВД при сопоставлении с уровнем контроля над БА показано наличие СВД у всех наблюдаемых больных. Патогенез БА включает в себя нарушение баланса ВНС в виде активации парасимпатического отдела [13], что прослеживается у детей с контролируемой БА (СВД по ваготоническому типу – у 22 (75,86 %) больных; $p = 0,005$). Период приступа, а также ухудшение контроля над

БА и применение КДБА характеризуются активацией симпатического отдела ВНС [13]. При неконтролируемом течении БА зафиксировано увеличение числа детей с СВД по смешанному (37 (56,06 %); $p = 0,003$) и симпатикотоническому (21 (31,82 %); $p = 0,006$) типу.

Исходные показатели ЧСС независимо от уровня контроля у 69 (72,6 %) детей были в пределах возрастной нормы. У 18 (27,2 %) больных с неконтролируемым течением БА регистрировалась тахикардия ($p = 0,017$), у 7 (24,1 %) детей в группе контролируемой БА – брадикардия ($p < 0,05$). Показатели артериального давления (АД) у 87 (91,5 %) больных были нормальными, < 90-го перцентиля – соответствующими возрасту, полу и росту. В группе детей с неконтролируемым течением БА в 4 (6,1 %) случаях выявлено высокое нормальное АД (в диапазоне с 90-го до 95-го перцентиля), при этом дети были отнесены к группе риска по развитию артериальной гипертензии [14].

Данные, полученные при применении функциональных методов исследования ССС у наблюдаемых детей, проводились в соответствии с уровнем конт-

Таблица 2
Структура жалоб, предъявляемых наблюдаемыми больными (n = 95), в соответствии с уровнем контроля над бронхиальной астмой; n (%)

Table 2
Structure of complaints made by observed patients (n = 95) according to the level of control of bronchial asthma; n (%)

Жалобы	Уровень контроля над БА		p_{1-2}
	не контроль n = 66	контроль n = 29	
	1	2	
Головная боль	50 (75,76)	15 (51,72)	0,037
Головокружение	33 (50)	5 (17,24)	0,0064
Слабость, утомляемость	48 (72,73)	11 (37,93)	0,0037
Плаксивость	23 (34,85)	15 (51,72)	> 0,05
Нарушение сна	34 (51,56)	14 (48,28)	> 0,05
Непереносимость транспорта и душных помещений	25 (37,88)	9 (31,03)	> 0,05
Метеозависимость	26 (39,34)	8 (27,59)	> 0,05
Повышенная потливость	15 (22,73)	18 (62,07)	0,0013
Одышка при физической нагрузке	48 (72,73)	4 (13,8)	0,0005
Чувство нехватки воздуха	18 (27,2)	3 (10,34)	> 0,05
Вздохи	22 (33,33)	9 (31,03)	> 0,05
Боли в сердце	43 (65,16)	9 (31,03)	0,0052
Сердцебиение	58 (87,88)	18 (62,07)	0,0037
Неприятные ощущения в области сердца	10 (15,15)	6 (20,69)	> 0,05
Обмороки	6 (9,09)	5 (17,24)	> 0,05
Жалоб не предъявляли	3 (4,55)	11 (37,93)	0,007

Примечание: БА – бронхиальная астма; p_{1-2} – статистическая достоверность различий между соответствующими показателями пациентов 1-й и 2-й групп.

Таблица 3
Кратность применения наблюдаемыми детьми с бронхиальной астмой (n = 95) короткодействующих β₂-агонистов; n (%)
Table 3
Frequency of use of observed children with bronchial asthma (n = 95) short-acting β₂-agonists; n (%)

Кратность применения КДБА в неделю	Уровень контроля над БА		p ₁₋₂
	не контроль n = 66	контроль n = 29	
	1	2	
< 2 раз	–	29 (100)	< 0,05
2–3 раза	20 (30,3)	–	
4–5 раз	18 (27,3)	–	
6–7 раз	19 (28,8)	–	
8–9 раз	9 (13,64)	–	

Примечание: БА – бронхиальная астма; p₁₋₂ – статистическая достоверность различий между соответствующими показателями пациентов 1-й и 2-й групп.

роля над БА и кратностью использования КДБА. Показатели кратности применения КДБА представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, 68,1 % детей с неконтролируемой БА пользовались КДБА дополнительно к базисной терапии 4–9 раз в неделю, т. е. через день и ежедневно. При учете полученных данных можно предположить, что КДБА оказывают влияние на ССС у детей с БА.

Генез развития нарушений ритма сердца при БА недостаточно изучен. По данным литературы, основными причинами являются развитие артериальной

гипоксемии, ведущей к гипоксии миокарда и его электрической нестабильности, влияние симпатического отдела ВНС, повышенная выработка норадреналина и развитие гипокалиемии при неконтролируемом течении БА, а также применение КДБА, оказывающих негативное влияние на ССС [15].

По результатам стандартной ЭКГ показаны достоверные различия по ряду параметров при неконтролируемом и контролируемом течении БА. У 18 (27,28 %) наблюдаемых детей в группе с отсутствием контроля над БА зафиксировано наличие нарушений функции автоматизма в виде синусовой тахикардии (p = 0,002); у 21 (25,75 %) ребенка выявлено нарушение предсердного ритма и миграции суправентрикулярного водителя ритма (МВР) (p = 0,02). Укорочение интервала PQ также было характерно для 11 (16,7 %) больных с неконтролируемой БА (p = 0,02). Наличие данного феномена является фактором риска внезапной сердечной смерти и может быть причиной развития более серьезных нарушений ритма сердца, таких как пароксизмальная тахикардия и аритмии [16]. Нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса) установлены у 50 % пациентов обеих групп: в группе с неконтролируемой БА – в 41 (62,1 %) (p > 0,05) случае, с контролируемой БА – в 13 (44,8 %) (p > 0,05). В равной степени в обеих группах встречались синусовая аритмия (у 43,9 % больных – при неконтролируемой БА, у 31,0 % – при контролируемой; p > 0,05) и брадикардия (51,5 и 48,3 % случаев соответственно; p > 0,05). Нарушение процессов реполяризации, которые могут свидетельствовать

Таблица 4
Результаты электрокардиографии наблюдаемых детей в соответствии с кратностью применения короткодействующих β₂-агонистов; n (%)
Table 4
Electrocardiography results of observed children according to the taking frequency of short acting β₂-agonists; n (%)

Данные ЭКГ	Кратность применения КДБА в сутки				p
	2–3 раза n = 20	4–5 раз n = 18	6–7 раз n = 19	8–9 раз n = 9	
	1	2	3	4	
Нарушение сердечного ритма и проводимости:					
• синусовая брадикардия	18 (90,0)	3 (16,6)	9 (47,3)	4 (44,4)	p ₁₋₂ = 0,001 p ₁₋₃ = 0,004 p ₁₋₄ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,040
• синусовая аритмия	9 (45,0)	8 (44,5)	8 (42,1)	4 (44,5)	> 0,05
• синусовая тахикардия	3 (15,0)	11 (61,1)	3 (15,7)	1 (11,1)	< 0,01
Предсердный ритм, миграция суправентрикулярного водителя ритма	8 (40,0)	2 (11,1)	8 (42,1)	3 (33,3)	p ₁₋₂ = 0,014 p ₂₋₃ = 0,030
Суправентрикулярная экстрасистолия	–	2 (11,1)	3 (16,6)	–	> 0,05
Блокада ножек пучка Гиса	7 (35,0)	9 (50,0)	17 (89,4)	8 (88,8)	p ₂₋₃ < 0,04 p ₁₋₄ < 0,04
Атриовентрикулярная блокада I–II степени	2 (10,0)	3 (16,6)	1 (5,3)	1 (11,1)	> 0,05
Синоатриальная блокада I–II степени	1 (5,0)	2 (11,1)	1 (5,3)	1 (11,1)	> 0,05
Укорочение интервала PQ	–	2 (11,1)	8 (42,1)	1 (11,1)	p ₂₋₃ = 0,03
Нарушения процессов реполяризации	13 (65,0)	17 (94,5)	19 (100)	9 (100)	> 0,05

Примечание: ЭКГ – электрокардиография; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; статистическая достоверность различий между соответствующими показателями пациентов: p₁₋₂ – 1-й и 2-й групп; p₁₋₃ – 1-й и 3-й групп; p₁₋₄ – 1-й и 4-й групп; p₂₋₃ – 2-й и 3-й групп; p₂₋₄ – 2-й и 4-й групп.

о наличии метаболических изменений миокарда, достоверно чаще регистрировались у 58 (87,9 %) детей с отсутствием контроля над БА ($p = 0,02$).

Оценка результатов ЭКГ в соответствии с кратностью применения КДБА представлена в табл. 4.

При использовании КДБА до 3 раз в неделю у детей регистрировались брадиаритмия, МВР и предсердный ритм сердца, что свидетельствует о преобладании парасимпатического отдела ВНС. Возрастающая кратность применения КДБА приводит к увеличению числа больных с синусовой тахикардией. Данные изменения, возможно, связаны с воздействием КДБА на ССС и активацией симпатического отдела ВНС в результате обострения БА. При ежедневном использовании КДБА также выявлены брадиаритмия, предсердный ритм и МВР. Полученные данные свидетельствуют об истощении симпатического отдела ВНС и активации парасимпатического отдела, что обусловлено отсутствием контроля над БА и тяжестью течения заболевания [13].

Укорочение интервала PQ , блокады ножек пучка Гиса характерны для детей с кратностью применения КДБА до 6–8 раз в неделю. Нарушения процессов реполяризации зарегистрированы у всех обследованных.

Структурные изменения со стороны сердца по результатам ЭхоКГ регистрировались независимо от уровня контроля – множественные аномальные хорды ЛЖ – в 87 (91,57 %) случаях, дисфункции клапанного аппарата – в 88 (93 %). Неконтролируемая БА характеризовалась наличием у 29 (43,94 %) ($p = 0,004$) детей пролапса митрального клапана (ПМК), у 59 (89,39 %) ($p = 0,002$) – пульмональной регургитации, у 21 (31,82 %) ($p = 0,02$) – функционирующего овального окна (ФОО). У детей с кратностью применения КДБА 6–8 раз в неделю отмечено достоверное увеличение частоты ФОО (20 (72 %) ; $p = 0,01$) и ПМК (22 (79 %) ; $p = 0,02$).

Период приступа БА характеризуется повышением внесосудистого сопротивления во время обострения бронхолегочного процесса, влекущего за собой увеличение сопротивления в легочных сосудах, что ведет к увеличению давления в правом желудочке. Увеличение объема циркулирующей крови (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и повышение АД за счет эндотелиальной дисфункции приводит к повышению минутного объема крови и давления в камерах сердца, которое способствует появлению регургитации на клапане легочной артерии и наличию ФОО [17–20]. Наличие ПМК, скорее всего, связано не только с гемодинамическими изменениями, но и с нарушением процессов дифференцировки структур сердца во внутриутробном периоде на фоне неблагоприятного течения беременности, как и «малые» аномалии сердца [21]. По данным ЭхоКГ, у 10 (15,2 %) детей со среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА и применением КДБА > 6 раз в неделю зарегистрировано расширение правых отделов сердца (правого предсердия), что может подтверждать наличие гемодинамических нарушений у детей с БА.

По результатам оценки показателей состояния центральной гемодинамики у наблюдаемых больных показано, что нормальный эукинетический тип центральной гемодинамики характерен для 20 (68,9 %) ($p = 0,001$) детей с контролируемой БА. При неконтролируемой БА регистрировался гипокинетический тип (26 (39,4 %) ; $p = 0,01$), формирующийся в результате развития гипоксемии, эндотелиальной дисфункции, снижении адаптивных возможностей симпатического отдела ВНС, активацией механизма Франка–Старлинга в период приступа БА, что приводило к повышению общего периферического сопротивления, снижению минутного объема крови и сократительной функции сердца [19, 22–23]. Патологические типы центральной гемодинамики наблюдались при частом использовании КДБА. Гипокинетический тип центральной гемодинамики регистрировался у 16 (84,2 %) ($p = 0,01$) детей, ежедневно использующих КДБА. Гиперкинетический тип центральной гемодинамики чаще отмечался у 14 (77,8 %) ($p < 0,001$) больных с кратностью применения КДБА 4–5 раз в неделю.

Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ является одним из важных показателей развития структурных изменений миокарда. Пороговым значением наличия признаков ремоделирования миокарда считается значение ИММ ЛЖ > 90–95-го перцентиля в соответствии с возрастом [24]. Изменения ИММ ЛЖ установлены у 25 (37,88 %) ($p < 0,05$) детей с неконтролируемой БА и 9 (32,26 %) ($p < 0,05$) детей, использовавших КДБА > 6 раз в неделю. Это подтверждает предположение о развитии адаптивного ремоделирования миокарда в период приступа БА как результата влияния гемодинамической перегрузки объемом и давлением функционального характера, что может являться негативной предпосылкой для развития органических нарушений со стороны сердца у взрослых [15, 19] (см. рисунок).

Состояние исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности у наблюдаемых больных БА оценивалось по данным кардиоинтервалогра-

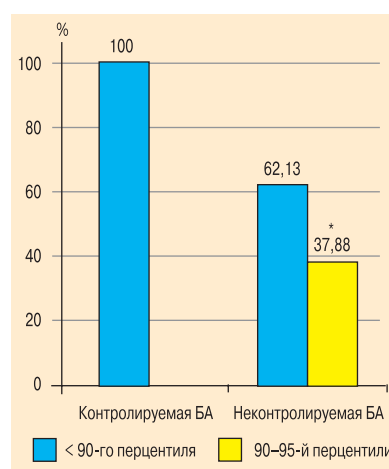


Figure. Left ventricular myocardial mass index according to the control level of bronchial asthma
Note: *, difference between left ventricular myocardial mass indexes < 90 percentiles and 90–95 percentiles ($p < 0.05$)

Рисунок. Показатели индекса массы миокарда левого желудочка в соответствии с уровнем контроля над бронхиальной астмой
Примечание: * – разница между показателями индекса массы миокарда левого желудочка < 90-го перцентиля и 90–95-м перцентилями ($p < 0,05$); БА – бронхиальная астма.

фии. У 14 (48,26 %) ($p = 0,05$) детей с контролируемой БА исходно регистрировалась эйтония. Неконтролируемое течение БА сопровождалось преобладанием симпатикотонии в 42 (63,64 %) ($p = 0,001$) случаях.

При анализе исходного вегетативного тонуса наблюдаемых детей в соотношении с кратностью применения КДБА выявлено преобладание ваготонии у 4 (44,4 %) ($p = 0,04$) больных с ежедневным использованием КДБА, что может свидетельствовать об истощении симпатического отдела ВНС, ее адаптационно-компенсаторных механизмов и активации парасимпатического отдела. Симпатикотония регистрировалась при 4–6-кратном применении КДБА в 17 (94,5 %) ($p = 0,01$) случаях. Установлена прямая корреляционная связь между частотой симпатикотонии и уровнем контроля над БА ($p = 0,62$).

При оценке вегетативной реактивности у детей обеих групп одинаково часто регистрировался гиперсимпатикотонический тип, обусловленный подавлением парасимпатического отдела ВНС и наступлением «аварийной» фазы в компенсаторных возможностях организма: в 15 (51,72 %) случаях – в группе с контролируемой БА и в 33 (50,0 %) ($p > 0,05$) – с неконтролируемой БА, а также в 15 (83,3 %) ($p = 0,01$) случаях – при использовании КДБА до 4–5 раз в неделю [25]. Прогностически неблагоприятный асимпатикотонический тип вегетативной реактивности преобладал у 21 (31,81 %) ($p = 0,006$) больных с неконтролируемой БА и 16 (58,0 %) ($p < 0,01$) пациентов с ежедневным использованием КДБА, что свидетельствует об истощении симпатического отдела ВНС и адаптивных возможностей организма в целом в период приступа БА и при применении КДБА. Нормальная вегетативная реактивность регистрировалась в 13 (44,82 %) ($p = 0,01$) наблюдениях при хорошем контроле над БА.

Заключение

Таким образом, по результатам проведенных исследований показано, что уровень контроля над БА и использование КДБА для купирования приступа оказывают непосредственное влияние на состояние ССС и способствуют развитию кардиоваскулярных нарушений. У детей с неконтролируемой БА выявлены нарушения со стороны ВНС в виде активации симпатического отдела, его истощения и снижения адаптивных возможностей организма (гиперсимпатикотония и асимпатикотония), признаки синдрома соединительнотканной дисплазии сердца («малые» аномалии сердца, ПМК), гемодинамические нарушения (гипокинетический тип центральной гемодинамики), признаки адаптивного ремоделирования сердца (увеличение ИММ ЛЖ). Данные изменения завязят от частоты использования КДБА. С увеличением кратности применения препаратов для купирования симптомов БА происходит активация симпатического отдела ВНС, изменение гемодинамики (гиперкинетический тип центральной гемодинами-

ки) с последующим развитием гипокинетического типа центральной гемодинамики и преобладание парасимпатической ВНС, что может носить прогностически неблагоприятный характер в отношении достижения контроля над БА. Нарушения ВНС носят функциональный характер, но впоследствии могут привести к формированию органических изменений со стороны ССС.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Tattersall M.C., Evans M.D., Korcarz C.E. et al. Asthma is associated with carotid arterial injury in children: The Childhood Origins of Asthma (COAST) Cohort. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0204708. DOI: 10.1371/journal.pone.0204708.
2. Dratva J., Caviezel S., Schaffner E. et al. Is there a gender-specific association between asthma and carotid intima media thickness in Swiss adolescents? *Eur. J. Pediatr.* 2018; 177 (5): 699–707. DOI: 10.1007/s00431-018-3107-0.
3. Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (6): 1520–1525. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305452.
4. Бушуева Э.В., Соколова И.С., Герасимова Л.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с бронхиальной астмой. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 3: 130–133. Доступно на: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19454>
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available at: www.ginasthma.org [Accessed at: October 17, 2017].
6. Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П. и др. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 43–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49.
7. Anderson W.C. III, Szeffler S.J. New and future strategies to improve asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4): 848–859. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.007.
8. Szeffler S.J., Murphy K., Harper T. III et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1277–1287. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
9. Buhl R., Hamelmann E. Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019; 15: 473–485 DOI: 10.2147/TCRM.S180890.
10. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 17.10.17].
11. Чучалин А.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.: Первая Образцовая типография; 2012.
12. Лебеденко А.А., Семерник О.Е. Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 222–226. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1316.

13. Семерник О.Е. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания. *Фундаментальные исследования*. 2013; (2, часть 1): 157–161.
14. Banker A., C. Bell, Gupta-Malhotra M., Samuels J. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 98. DOI: 10.1186/s12887-016-0633-7.
15. Урясьев О.М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Земский врач*. 2015; 4 (28): 5–13.
16. Воробьев Л.В. Укороченный P-Q, акценты ЭКГ-диагностики. *Современные наукоемкие технологии*. 2013; 11: 152–156.
17. Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. Значение остеопоптинина в формировании диастолической дисфункции правого желудочка у больных атопической бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 333–339. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-333-339.
18. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М. и др. Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 490–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-490-495.
19. Калужин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюллетень сибирской медицины*. 2016; 15 (4): 120–139.
20. Tattersall M.C., Barnet J.H., Korcarz C.E. et al. Late-onset asthma predicts cardiovascular disease events: The Wisconsin Sleep Cohort. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): e003448. DOI: 10.1161/JAHA.116.003448.
21. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей, алгоритмы диагностики. Тактика ведения. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 10 (1): 5–35.
22. Хурса Р.В. Реографические показатели центральной гемодинамики и типы кровообращения по данным линейной регрессии параметров артериального давления: есть ли связь? *Артериальная гипертензия*. 2015; 5 (43): 21–28.
23. Пахомья Н.С., Урясьев О.М. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. *Земский врач*. 2015; 1 (25): 28–31.
24. Chinali M., Emma F., Esposito C. et al. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy in clinical practice. *J. Pediatr*. 2016; 170: 193–198. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.085.
25. Лебеденко А.А., Семерник О.Е. Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2013; (5): 36–39. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-36-39.
26. Dratva J., Caviezel S., Schaffner E. et al. Is there a gender-specific association between asthma and carotid intima media thickness in Swiss adolescents? *Eur. J. Pediatr*. 2018; 177 (5): 699–707. DOI: 10.1007/s00431-018-3107-0.
27. Tattersall M.C., Guo M., Korcarz C.E. et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (6): 1520–1525. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305452.
28. Bushueva E.V., Sokolova I.S., Gerasimova L.I. [State of cardiovascular system in patients with bronchial asthma]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 3: 130–133. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19454> (in Russian).
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2017. Available at: www.ginasthma.org [Accessed at: October 17, 2017].
30. Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P. et al. [Clinical and functional predictors of uncontrolled asthma]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (1): 43–49. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49 (in Russian).
31. Anderson W.C. III, Szeffler S.J. New and future strategies to improve asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (4): 848–859. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.007.
32. Szeffler S.J., Murphy K., Harper T. III et al. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1277–1287. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.014.
33. Buhl R., Hamelmann E. Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2019; 15: 473–485 DOI: 10.2147/TCRM.S180890.
34. Russian Respiratory Society. Bronchial Asthma: Clinical Guidelines. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed at: October 17, 2017] (in Russian).
35. Chuchalin A.G., ed. [Bronchial Asthma in Children. Therapeutic and Preventive Strategy. A National Program]. Moscow: Pervaya Obraztsovaya tipografiya; 2012 (in Russian).
36. Lebedenko A.A., Semernik O.E. [Features of Autonomic Response in Children with Bronchial Asthma in the Period of Exacerbation]. *Vestnik RAMN*. 2015; 70 (2): 222–226. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1316.
37. Semernik O.E. [Spectral indicators heart rate variability in children with asthma during exacerbation and remission]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; (2, Pt 1): 157–161 (in Russian).
38. Banker A., C. Bell, Gupta-Malhotra M., Samuels J. Blood pressure percentile charts to identify high or low blood pressure in children. *BMC Pediatr*. 2016; 16: 98. DOI: 10.1186/s12887-016-0633-7.
39. Uryas'ev O.M. [Comorbidity of bronchial asthma and cardiovascular disorders]. *Zemskiy vrach*. 2015; 4 (28): 5–13 (in Russian).
40. Vorob'ev L.V. [Shortening of the PQ, Accents ECG diagnostics]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2013; 11: 152–156 (in Russian).
41. Solov'eva I.A., Kraposhina A.Y., Sobko E.A., Demko I.V. [A role of the osteopontin for development of right heart diastolic dysfunction in patients with atopic bronchial asthma]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 333–339. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-333-339 (in Russian).

Поступила 11.06.19

References

1. Tattersall M.C., Evans M.D., Korcarz C.E. et al. Asthma is associated with carotid arterial injury in children: The Childhood Origins of Asthma (COAST) Cohort. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0204708. DOI: 10.1371/journal.pone.0204708.

18. Verigo Y.I., Demko I.V., Petrova M.M. et al. [Endothelial damage in patients with asthma and co-morbid coronary heart disease]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 490–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-490-495 (in Russian).
19. Kalyuzhin V.V., Teplyakov A.T., Solovtsov M.A. et al. [Remodeling of the left ventricle: one or several scenarios?]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2016; 15 (4): 120–139 (in Russian).
20. Tattersall M.C., Barnet J.H., Korcarz C.E. et al. Late-onset asthma predicts cardiovascular disease events: The Wisconsin Sleep Cohort. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (9): e003448. DOI: 10.1161/JAHA.116.003448.
21. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Abbakumova L.N. et al. [Inherited and multiple-factor disorders of connecting fabric at children diagnostics algorithms. Maintaining tactics]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10: (1): 5–35 (in Russian).
22. Khursa R.V. [Rheographic indicators of central hemodynamic and types of the circulation according to linear regress of blood pressure parameters: is there a relation?]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2015; 5 (43): 21–28 (in Russian).
23. Pakhomya N.S., Uryas'ev O.M. [Structural and functional myocardial remodeling in asthmatic patients combined with cardiovascular pathology]. *Zemskiy vrach*. 2015; 1 (25): 28–31 (in Russian).
24. Chinali M., Emma F., Esposito C. et al. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy in clinical practice. *J. Pediatr.* 2016; 170: 193–198. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.085.
25. Lebedenko A.A., Semernik O.E. [Neurohumoral aspects of bronchial asthma exacerbation in children]. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 36–39. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-36-39 (in Russian).

Received: June 11, 2019