

Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания

Бронхиальная астма является одной из актуальных проблем современной педиатрии, однако до настоящего времени до конца не раскрыты нейрорегуляторные механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Для понимания патогенеза и прогноза течения болезни несомненно важность оценки вегетативных взаимодействий у больных бронхиальной астмой. **Цель исследования:** изучить особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания. **Методы:** проведено исследование состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у 82 детей в возрасте от 6 до 18 лет с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания. Для оценки состояния ВНС применяли спектральный анализ вариабельности сердечного ритма и метод корреляционной ритмографии (скатерографии). Исследования проводили в состоянии покоя и после клиноортостатической пробы. **Результаты:** у 72 (87,80%) детей, испытывающих приступ удушья, в спектрограмме преобладают недыхательные (медленные) волны, отражающие степень активности гуморального и нервного канала центральной регуляции сердечного ритма, причем более чем у половины (58,53%) пациентов преимущественно отмечены колебания ритма в диапазоне очень низкочастотного компонента (VLF%), что говорит о влиянии нейрогуморального звена регуляции. После клиноортостатической пробы зарегистрировано значительное повышение коэффициента вазосимпатического баланса (LF/HF), свидетельствующее об активации симпатической нервной системы. По данным корреляционной ритмографии, у пациентов в фоновом состоянии регистрируется значительный разброс точек скатерограммы, что указывает на преобладающее влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, в то время как после клиноортостатической пробы, напротив, мы видим «зажатость» облака скатерограммы, что может свидетельствовать о симпатикотонии. **Заключение:** у детей с бронхиальной астмой имеет место дисбаланс вегетативной нервной системы в виде активации нейрогуморального и симпатического отдела регуляции.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, вегетативная нервная система.

(Для цитирования: Лебедеенко 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).

Обоснование

Несмотря на существенный прогресс в понимании патогенеза заболевания, бронхиальная астма (БА) остается одной из актуальных проблем современной пульмонологии. Согласно результатам эпидемиологических ис-

следований последних лет, распространенность данного заболевания среди детского населения варьирует от 5 до 10% [1]. Наряду с этим отмечается выраженная тенденция к ежегодному увеличению распространенности БА [2]. Наиболее значимый вклад в генез бронхоспазма в периоде обострения заболевания вносит повышение актив-

A.A. Lebedenko, O.E. Semernik

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Features of Autonomic Response in Children with Bronchial Asthma in the Period of Exacerbation

Background: Asthma is one of the urgent problems of modern pediatrics, but neuroregulation mechanisms underlying this disease have not been fully disclosed so far. The autonomic interactions assessment in patients with bronchial asthma is important to understand the pathogenesis and prognosis of the disease. **Objective:** The aim of the study was to investigate features of autonomic response in children with asthma in the period of exacerbation. **Methods:** The autonomic nervous system (ANS) of 82 children aged 6 to 18 years old with asthma in the period of exacerbation were investigated. The spectral analysis of the heart rate variability and the correlation rhythmography method (skaterography) were used to assess the ANS state. Investigations were carried out at rest and after clinooorthostatic test. **Results:** Non-respiratory (slow) waves reflecting the degree of activity of humoral and neural canals of heart rate central regulation were dominated at the spectrogram of 72 (87.80%) children experiencing asthma attack; more than half of patients (58.53%) had predominantly very low-frequency component (VLF%) in the range of fluctuation rate that indicated the influence of neurohumoral regulation. A significant increase in vago-sympathetic balance coefficient (LF / HF) was recorded after clinooorthostatic test indicating the activation of the sympathetic nervous system. According to the correlation rhythmography data, a considerable scattering of scattergram points was detected in patients in the baseline state that indicated the predominant influence of parasympathetic nervous system. After the clinooorthostatic test, on the contrary, we observed the «tightness» of the scattergram cloud that could indicate sympathicotonia. **Conclusion:** The imbalance of the autonomic nervous system in the form of activation of the sympathetic and neurohumoral regulation department was found in children with asthma.

Key words: children, bronchial asthma, autonomic nervous system.

(For citation: Lebedenko A.A., Semernik O.E. Features of Vegetative Reaction in Children with Features of Autonomic Response in Children with Bronchial Asthma in the Period of Exacerbation. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015; 70 (2): 222–226. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1316)

ности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). В то же время, до настоящего времени до конца не раскрыты нейрорегуляторные механизмы, лежащие в основе БА [3], поэтому для понимания патогенетических механизмов развития и прогноза течения болезни несомненно важна оценка вегетативных взаимодействий у больных БА с учетом как исходного тонуса ВНС, так и вегетативной реактивности.

Цель исследования состояла в изучении особенностей вегетативного реагирования у детей с БА в периоде обострения заболевания.

Методы

Дизайн исследования

Неконтролируемое исследование с прерванным временным рядом.

Критерии соответствия

Для реализации поставленной цели были обследованы дети с приступом БА разной степени тяжести. Диагноз был верифицирован в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» [1].

Критерии включения в исследование:

- пациенты с диагнозом БА, установленным не менее чем за 6 мес до начала исследования;
- возраст от 6 до 18 лет;
- наличие симптомов бронхиальной обструкции в виде одышки, приступообразного кашля;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 60–70% от должных значений;
- прирост пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии после ингаляции бронхолитика более 12%.

Критерии исключения:

- тяжелое обострение БА, требующее применения системных глюкокортикоидов;
- наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы;
- прием вегетокорректирующих препаратов.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальный осмотр (пальпация, перкуссия и аускультация легких и сердца), лабораторные исследования, кардиоинтервалографию (КИГ).

Условия проведения

Исследование проводили на базе детского отделения Ростовского государственного медицинского универси-

тета, а также педиатрического-соматического отделения детской городской больницы № 2 г. Ростова-на-Дону.

Методы регистрации исходов

Запись КИГ осуществляли на аппарате «АНКАР-131» (Россия) в положении больного лежа в течение 5 мин, затем проводилась клиноортостатическая проба (в вертикальном положении, также в течение 5 мин).

Для корректной оценки ВНС были соблюдены следующие условия:

- обследование проводили не ранее чем через 1,5–2 ч после приема пищи;
- комната для проведения исследований была затемнена;
- температура воздуха в помещении — в пределах 20–24 °С;
- во время обследования были устранены все факторы, приводящие к эмоциональному возбуждению, в т.ч. разговоры и телефонные звонки.

Результаты КИГ были обработаны с помощью программного обеспечения аппарата «АНКАР-131».

Для оценки состояния ВНС у детей применяли спектральный анализ variability сердечного ритма (ВСР) и метод корреляционной ритмографии (скатерографии) [4–6], позволяющие количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношение разных компонентов, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма (табл. 1).

223

Этическая экспертиза

Исследование проводили с соблюдением этических норм, изложенных Всемирной ассоциацией медицинских редакторов (The World Association of Medical Editors, WAME). От всех родителей детей и подростков старше 15 лет было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании, одобренное Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 11 от 12.05. 2014 г.).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи набора прикладных программ Microsoft Office 2000 Pro for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997, США). Для статистического анализа применяли компьютерную программу STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ включал в себя определение средних арифметических величин, коэффициентов корреляции. Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции определяли по t-критерию Стьюдента. Достоверным считали результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма

Показатель	Характеристика показателя	Единицы измерения
HF	Мощность волн высокой частоты в диапазоне от 0,4 до 0,15 Гц	мс ²
LF	Мощность волн низкой частоты в диапазоне от 0,15 до 0,04 Гц	мс ²
VLF	Мощность волн очень низкой частоты в диапазоне от 0,04 до 0,0033 Гц	мс ²
TP	Общая спектральная мощность	мс ²
HF%	Относительное значение мощности волн высокой частоты	%
LF%	Относительное значение мощности волн низкой частоты	%
VLF%	Относительное значение мощности волн очень низкой частоты	%
LF/HF	Коэффициент вагосимпатического баланса	-

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 82 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст $9,4 \pm 3,7$ года) с установленным диагнозом БА. Среди обследованных пациентов преобладали мальчики ($n = 52$; 65%), девочек было 30 (35%).

Основные результаты исследования

По данным проведенного нами обследования, у 72 (87,80%) детей, испытывающих приступ удушья, в спектрограмме преобладают недыхательные (медленные) волны, отражающие степень активности гуморального и нервного канала центральной регуляции сердечного ритма. Причем более чем у половины (58,53%) пациентов отмечаются преимущественно колебания ВСП в диапазоне очень низкочастотного компонента (VLF%), что характеризует гиперадаптивную реакцию детского организма, развивающуюся в ответ на бронхообструкцию.

Индивидуальный анализ спектральной мощности дыхательных волн (HF) выявил у 40 (48,78%) обследованных преобладающее влияние парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, при этом значения мощности волн высокой частоты более чем у 1/3 обследованных превышали 4500 мс^2 , что значительно отличается от средних абсолютных значений у здоровых детей. После клиноортостатической пробы зарегистрировано значительное снижение мощности HF-волн, что служит свидетельством уменьшения парасимпатических влияний (табл. 2).

Мощность волн низкой частоты, определяющих активность вазомоторного центра, у 35 (42,68%) пациентов была менее 754 мс^2 , что говорит о развитии стрессорной реакции в организме ребенка, формирующейся в ходе патологического процесса. Проведение клиноортостатической пробы привело к усилению вазомоторных реакций, причем после окончания пробы средние значения мощности LF-волн у большинства пациентов достигали лишь $1233,549 \pm 199,323 \text{ мс}^2$, в то время как в исходном состоянии они были в 2 раза выше и составляли $2874,817 \pm 454,702 \text{ мс}^2$ ($p=0,0003$).

Необходимо отметить, что у 36 (43,90%) обследованных, по данным КИГ, спектральная мощность медленных волн II порядка превышала 1200 мс^2 .

После проведения клиноортостатической пробы отмечалось достоверно ($p=0,001$) значимое увеличение процентного содержания медленноволновой составляющей спектра, что свидетельствует о повышении активности гуморального звена и напряженности регуляторных механизмов при обеспечении функционирования организма (см. табл. 2). Это означает, что процесс регуляции виталь-

ных функций при повышении нагрузки на организм ребенка осуществляется при участии неспецифических механизмов путем активации симпатического отдела ВНС и нейрогуморального звена регуляции.

Хотя средние показатели процентного содержания высокочастотных волн, независимо от степени тяжести состояния пациентов, превышали нормальные значения (при легком приступе БА — $28,67 \pm 14,92\%$, при среднетяжелом — $33,10 \pm 20,28\%$, при тяжелом — $25,49 \pm 18,46\%$), что свидетельствовало о влиянии парасимпатического отдела ВНС, более чем у 40% обследованных в спектрограмме преобладали медленные волны II порядка, характеризующие активацию неадреналин-нхолинергической системы.

Также нами была проведена оценка состояния вегетативного гомеостаза детей на основании расчета коэффициента вагосимпатического баланса (LF/HF). Поскольку LF/HF содержит информацию не только об активности автономного контура регуляции, но и о деятельности регуляторных систем более высокого порядка, управляющих многочисленными функциями целостного организма, в т.ч. и нейрогуморальными влияниями, он может быть использован как интегральный показатель процессов регуляции, оценивающий уровень адаптации организма в целом, а также функционирования ВНС как в соматическом аспекте, так и в аспекте адаптации к формирующейся острой патологии.

По результатам спектрального анализа ВСП, средние значения коэффициента LF/HF у пациентов, находившихся в периоде обострения БА, составили $2,54 \pm 0,28$, при этом максимальные значения достигали $17,30$.

Значительное преобладание медленноволновой составляющей в спектрограмме говорит о высокой стабильности сердечного ритма, характерной для повышенного тонууса симпатического отдела ВНС. Этот отдел регуляторного механизма, ответственный за экстренную мобилизацию энергетических и метаболических ресурсов при любых видах стресса, активируется через нервные и гуморальные каналы. Он является составным элементом гипоталамо-гипофизарно-адренокортикотропной системы, реализующей ответ организма на стрессорное воздействие.

Однако необходимо отметить, что индивидуальный анализ числовых значений LF/HF в группе пациентов, испытывающих приступ удушья, показал, что около 1/2 (53,66%) детей имели преобладание в КИГ высокочастотных дыхательных HF-волн, что говорит о значительном влиянии парасимпатического отдела ВНС. Поскольку именно холинергические влияния запускают основные механизмы бронхообструкции при БА, значительное увеличение числа волн HF-диапазона у обследованных больных подтверждает высокую чувствительность

Таблица 2. Динамика показателей спектрального анализа вариабельности сердечного ритма после проведения клиноортостатической пробы у детей в периоде обострения бронхиальной астмы

Показатели	Фоновая проба	Клиноортостатическая проба	p
HF, мс ²	3948,268±1045,014	326,878±65,077	0,0008
LF, мс ²	2874,817±454,702	1233,549±199,323	0,0003
VLF, мс ²	2286,000±241,114	1053,390±115,685	0,0001
TP, мс ²	9109,122±1528,399	2613,732±353,225	0,0003
HF%	27,424±1,866	10,868±0,940	0,0001
LF%	34,143±1,211	44,168±1,532	0,0001
VLF%	38,435±1,890	44,954±1,810	0,0004
LF/HF	2,217±0,306	6,796±0,608	0,0001

и информативность метода спектрального анализа ВСР, а коэффициент LF/HF может являться интегральным показателем, максимально точно характеризующим состояние вегетативного гомеостаза у больного ребенка. Доказательством этому служит достоверная корреляция, установленная между степенью тяжести приступа БА и коэффициентом вагосимпатического баланса ($r=0,48$).

Следовательно, чем тяжелее состояние больного, тем выше значение отношения мощности волн низкой частоты к мощности волн высокой частоты, т.е. тем менее выражено влияние парасимпатического отдела ВНС. Это объяснимо с точки зрения патофизиологии бронхообструктивного синдрома, возникающего при БА: бронхоспазм, развивающийся в процессе заболевания, приводит к увеличению остаточного объема (задержке большого объема воздуха в альвеолах, бронхиолах и бронхах мелкокалибра), а, следовательно, к растяжению легких, что рефлекторно ослабляет тоническое возбуждение преганглионарных вагусных нейронов. Одновременно такое же действие на эти нейроны оказывают и клетки дыхательного центра, приводя к усилению влияния симпатического и нейрогуморального звеньев регуляции. В результате активность парасимпатического отдела снижается, а следовательно, уменьшается и спектральная мощность дыхательных волн. Подтверждением данному факту служит обратная корреляция между показателями пиковой скорости выдоха ребенка и значениями коэффициента вагосимпатического баланса ($r = -0,22$).

Важно отметить, что после клиноортостатической пробы зарегистрировано значительное повышение LF/HF: средние значения при выполнении фоновой пробы составили $2,217 \pm 0,306$, тогда как через 5 мин после изменения положения тела они были равны $6,796 \pm 0,608$. Более чем трехкратное повышение значений данного коэффициента свидетельствует об увеличении активности симпатического звена регуляции, а, следовательно, о мобилизации защитных механизмов в организме ребенка при бронхообструктивном синдроме.

Наглядным подтверждением этому являются результаты проведенной корреляционной ритмографии. У пациентов в фоновом состоянии регистрируется значительный разброс точек скатерограммы, что говорит

о преобладающем влиянии парасимпатического отдела ВНС. Напротив, после проведения клиноортостатической пробы зарегистрирована «зажатость» облака скатерограммы, что может свидетельствовать о симпатикотонии (рис.).

Обсуждение

ВНС занимает в организме человека исключительное положение. Регулируя и контролируя его функции, она оказывает существенное влияние на механизмы компенсации и адаптации к различным повреждающим факторам внешней и внутренней среды. Это определяет значение ВНС в формировании предпосылок возникновения и эволюции болезней, которые при развитии патологического процесса обеспечиваются морфофункциональной иерархией ее центральных и периферических структурных компонентов. Клиническая практика богата разнообразными примерами нарушений деятельности вегетативной системы, которые, с одной стороны, представлены самостоятельными нозологическими формами, с другой — сопутствуют многим широко распространенным заболеваниям, в т.ч. БА [4]. В настоящее время доказана связь пусковых механизмов данного заболевания с функциональными расстройствами нервной регуляции легких [5].

Нарушения вегетативного равновесия, несомненно, ведут к формированию гиперреактивности бронхов, со временем приводящей к развитию клинической симптоматики. Поскольку организм является сложной саморегулирующейся структурой, развитие БА может быть вызвано первичными нарушениями одной из вегетативных составляющих управления деятельностью легких [4–6].

Анализ данных литературы свидетельствует о несомненной роли центрального и периферического отдела ВНС не только в патогенезе развития бронхиальной обструкции, но и в обеспечении процессов адаптации дыхательной и сердечно-сосудистой системы при БА у детей [3, 5, 7].

При изучении показателей спектрального анализа ВСР было установлено снижение коэффициента ваго-

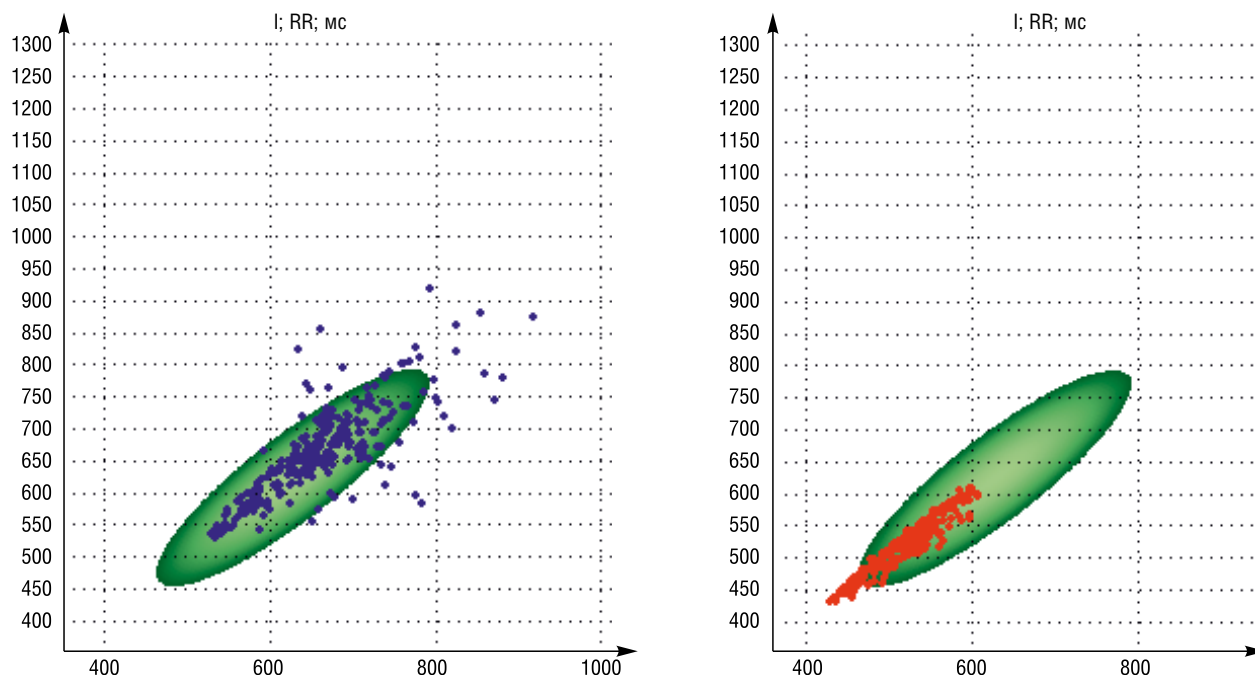


Рис. Динамика показателей скатерограммы на фоне проведения клиноортостатической пробы у больного Н. в возрасте 10 лет.

симпатического взаимодействия (LF/HF) у больных БА, что говорит о большей степени парасимпатических влияний на сердечный ритм [8]. В то же время другие исследователи считают, что в приступном периоде БА у детей отмечается дисбаланс ВНС, проявляющийся активацией симпатической нервной системы [9, 10]. Это подтверждают данные о том, что даже в условиях покоя напряжение регуляторных систем может быть чрезмерным, если человек не имеет достаточных функциональных резервов. В частности, это выражается высокой стабильностью сердечного ритма, характерной для повышенного тонуса симпатического отдела ВНС. Этот отдел регуляторного механизма, ответственный за экстренную мобилизацию энергетических и метаболических ресурсов, при любых видах стресса активируется через нервные и гуморальные каналы. Он является составным элементом гипоталамо-гипофизарно-адренокортикотропной системы, реализующей ответ организма на стрессорное воздействие. Важная роль при этом принадлежит центральной нервной системе, которая координирует и направляет все процессы в организме.

По результатам проведенных нами исследований установлено резкое повышение плотности спектра мощности в сверхнизкочастотном диапазоне, зарегистрированное у детей в периоде обострения БА, что может свидетельствовать не только об активации резервных возможностей организма, но и быть предвестником возможного перехода сердечно-сосудистой системы к катастрофическим изменениям (внезапная асистолия, фибрилляция желудочков, пароксизмальная тахикардия и др.). Следовательно, с целью профилактики кардиогемодинамических нарушений в периоде обострения БА детям необходимо проведение

углубленного контроля состояния кардиореспираторной системы.

Таким образом, соматогенно обусловленное расстройство регулирующего влияния нервной системы при бронхиальной астме создает «порочный круг», способствуя углублению нарушений ВНС и ухудшению течения заболевания. Следовательно, своевременная диагностика особенностей вегетовисцерального реагирования у каждого конкретного ребенка позволяет предотвратить возможность развития нежелательных осложнений.

Заключение

Анализируя показатели variability сердечного ритма у детей с БА в периоде обострения заболевания после проведения клиноортостатической пробы, можно говорить о дисбалансе ВНС в виде активации нейрогуморального и симпатического отделов регуляции и подавлении парасимпатических влияний. Поскольку вегетативный дисбаланс является предиктором развития аритмогенных дисфункций, необходимо проведение динамического контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы у таких детей в приступном периоде БА.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. М.: *Оригинал-макет*. 2012. 184 с.
2. Чучалин А.Г. Новые перспективы в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2011; 4: 5–11.
3. Лебедеко А.А., Семерник О.Е. Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2013; 5: 36–39.
4. Emin O., Esra G., Aysegül D., Ufuk E., Ayhan S., Rusen D.M. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Res. Physiol. Neurobiol.* 2012; 183 (3): 206–210.
5. Kumar S., Babbar R., Varshney V.P., Daga M.K., Dalvi V.S. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2012; 56 (1): 74–79.
6. Raemdonck K.J. de Alba, Birrell M.A. Grace M., Maher S.A., Irvin C.G., Fozard J.R., O'Byrne P.M., Belvisi M.G. A role for sensory nerves in the late asthmatic response. *Thorax*. 2012; 67 (1): 19–25.
7. Лебедеко А.А., Семерник О.Е., Тараканова Т.Д. Спектральный анализ variability сердечного ритма — новый взгляд на проблему вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой. *Медицинский вестник Юга России*. 2013; 1: 37–41.
8. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаек Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. *Ставрополь*. 2002. 112 с.
9. Фомина И.Г., Махнач Г.К., Затейщикова Д.А. Variability сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (5): 42–45.
10. Фомичева Л.Ю. Состояние вегетативной регуляции у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы. *Естественные и технические науки*. 2011; 6: 193–194.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семерник Ольга Евгеньевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней № 2 РостГМУ
 Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, e-mail: semernick@mail.ru

Лебедеко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней № 2 РостГМУ
 Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, e-mail: semernick@mail.ru