ХОБЛ со среднетяжелым течением активно включать противовоспалительные препараты и, прежде всего, ингаляционные ГКС, что позволит замедлить процессы ремоделирования сосудов малого круга кровообращения и соответственно формирование ХЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The updated 2008 report is available on www.goldcopd.com
2. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.
3. *Wright, J.L.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment / J.L. Wright, R.D. Levy, A. Churg // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 605—609.
4. *Jeffery, P.K.* Remodeling in asthma and COPD / P.K. Jeffery // Am. J. Respire. Crit. Care. — 2001. — Vol. 164. — P. 28—38.
5. *Кароли, Н.А.* Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. — 2004. — Т. 82, № 8. — С. 8—14.
6. *Куницина, Ю.Л.* Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л. Куницина, Е.И. Шмелев // Пульмонология. — 2003. — № 2. —С. 111—116.
7. *Шмелев, Е.И.* Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Е.И. Шмелев; под ред. А.Г. Чучалина. — 2003. — С. 117—122.
8. *Чучалин, А.Г.* Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Чучалин, Е.И. Шмелев, С.И. Овчаренко [и др.] // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 10. — С. 857—863.
9. *Barnes, P.J.* Targeting the Epigenome in the Treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P.J. Barnes // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2009. — № 6 (8). — P. 693—696.
10. *Кузубова, Н.А.* Патофизиологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. … д-ра мед. наук / Н.А. Кузубова. — СПб., 2009. — 39 с.
11. *Singh, J.M.* Corticosteroid therapy for patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review / J.M. Singh, V.A. Palda [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2005. — Vol. 162. — P. 2527—2536.
12. *Lirsac, B.* Evaluation and symptomatic treatment of surinfections exacerbations of COPD: preliminary study of antibiotic treatment combined with fenspiride (Pneumorel 80 mg) versus placebo / B. Lirsac, O. Benezet, E. Dansin [et al.] // Rev. Pneumol. Clin. — 2002. — Vol. 56. — P. 17—24.
13. *Celermajer, D.S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 340 (8828). —P. 1111—1115.
14. *Corretti, M.C.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery / M.C. Corretti, T.J. Anderson, E.J. Benjamin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 39. — P. 257—265.
15. *Roland, M.* Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / M. Roland, A. Bhowmik, R. Sapford [et al.] // Thorax. — 2001. — Vol. 56. — P. 30—35.

© В.Н. Марченко, В.И. Трофимов, В.А. Александрин, Г.Б. Федосеев, 2010

УДК 616.248:[616.1+616.24-008.4]

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ВАЛЕРИЙ НИКОЛАЕВИЧ МАРЧЕНКО*, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава» (+79112274315, e-mail: marchvn@mail.ru)*

ВАСИЛИЙ ИВАНОВИЧ ТРОФИМОВ*, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава» [(812) 2345451, e-mail: trofvi@mail.ru]*

ВИКТОР АЛЬБЕРТОВИЧ АЛЕКСАНДРИН*, канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава» (e-mail: victoralexandrin@list.ru)*

ГЛЕБ БОРИСОВИЧ ФЕДОСЕЕВ*, докт. мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, проф. кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Росздрава» [(812) 4997188, e-mail: fedoseevsp@mail.ru]*

Реферат. Нейровегетативная регуляция кардиореспираторной системы оценивалась у 320 больных бронхиальной астмой (БА) и 250 здоровых лиц. Анализировались параметры вариабельности сердечного ритма. У больных БА установлено снижение показателей ВСР во всех диапазонах спектра колебаний сердечного ритма. Изменения нарастали с тяжестью течения заболевания и активностью воспалительного процесса в бронхах, зависели от возраста и пола обследованных лиц. Доказана гетерогенность больных БА по исходному вегетативному тонусу в регуляции СР. Взаимоотношения симпатического и парасимпатического контуров регуляции СР носят синергический характер. Доказана активная роль ВНС в патогенезе БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вариабельность сердечного ритма, нейровегетативная регуляция, кардиореспираторный паттерн.

NEUROVEGETATIC REGULATION OF CARDIORESPIRATORY FUNCTIONAL SYSTEM AT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.N. MARCHENKO, V.I. TROFIMOV, V.A. ALEXANDRIN, G.B. FEDOSEYEV

Abstract. Neurovegetatic regulation of cardiorespiratory system was estimated at 320 patients with bronchial asthma (BA) and 250 healthy persons. Parameters of heart rhythm variability were analyzed. The decrease of parameters of

variability of heart rhythm at patients with BA was established at all ranges of a spectrum of heart rhythm fluctuations. These changes increased with severity of disease and activity of inflammatory process in bronchi and depended on age and sex of patients. The heterogeneity of patients with BA was proved based on the initial vegetative tonus in heart rhythm regulation. Interrelations of sympathetic and parasympathetic contours of heart rhythm regulation carry sinergic character. The active role of variability of heart rhythm is proved in BA pathogenesis.
Key words: bronchial asthma, variability of heart rhythm, neurovegetatic regulation, cardiorespiratory pattern.

Исследования, проведенные в последние годы в различных областях медицины, свидетельствуют о целостной системной реакции организма на патологический процесс [8]. Современные исследования развития бронхиальной астмы (БА) основываются на системном анализе, так как исследование межсистемного взаимодействия и знание закономерностей динамики функциональных систем организма позволяют разработать наиболее информативные методы ранней диагностики, прогноза заболевания и их осложнений, а также принципиально новые методы лечения [1, 5]. Как известно, во главе регуляции функций органов и систем организма стоит нервная система, а высшая нервная система (ВНС) является основой, связывающей отдельные части организма, обусловливающей его структурное и функциональное единство и регулирующей совершающиеся в нем физиологические процессы [7].

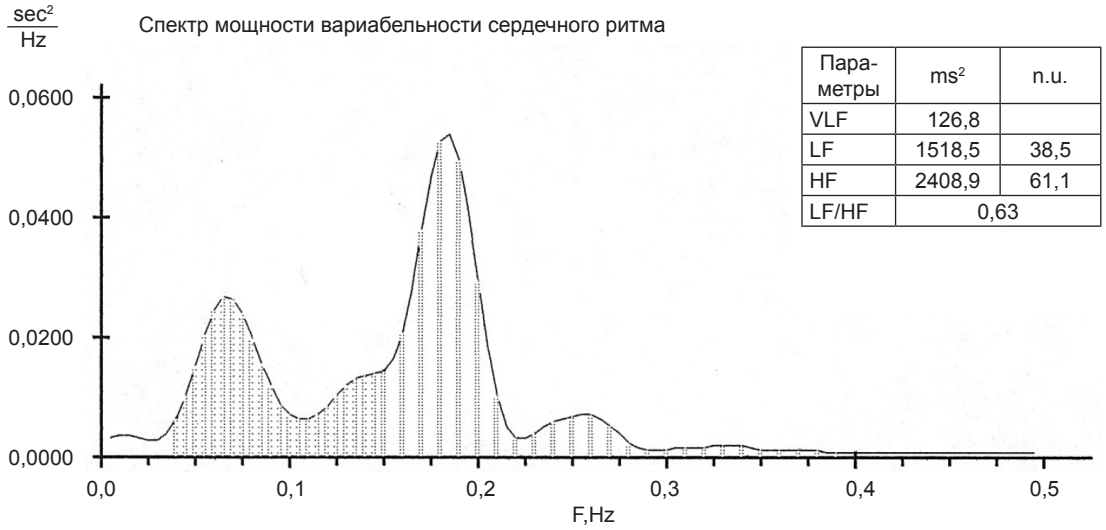
Целью данной работы явилась оценка особенностей функционального состояния нейровегетативной регуляции кардиореспираторной функциональной системы у больных БА.

Материал и методы. На кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого СПбГМУ обследовано 570 пациентов в возрасте от 15 до 65 лет. Основная группа больных БА была представлена 320 [147 мужчин и 173 женщины, средний возраст (32,1±0,79) года, длительность заболевания (9,56±0,48) года] пациентами легкой (49%) или средней (51%) тяжести течения, в фазе ремиссии (52%) и затихающего (48%) обострения. Контрольную группу составили 250 здоровых (ЗД) человек [110 мужчин и 140 женщин; средний возраст (26,9±0,5) года], которые за последние 6 мес до исследования не переносили острые респираторные заболевания, а в анамнезе не было заболеваний, которые могли бы привести к стойкому нарушению функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Исследование включало анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием программного комплекса «Спироартериокардиоритмограф «САКР-2» (производства ООО «ИНТОКС», Санкт-Петербург). Анализировались 5-минутные записи исследования, проведенные в утренние часы после 15-минутного отдыха пациентов [2,3]. В день исследования пациенты не принимали никаких лекарственных препаратов в течение 6 ч и не курили. Оценивались следующие параметры вариабельности: TP — общая мощность спектра в диапазоне от 0,04 до 0,4 Гц; VLF — мощность колебаний в очень низкочастотном (0,03—0,05 Гц) диапазоне, отражающая активность надсегментарных эрготропных образований; LF — мощность колебаний в низкочастотном диапазоне (0,05—0,15 Гц) колебаний, отражающая активность симпатического контура регуляции; HF — мощность колебаний в высокочастотном (0,15—0,40 Гц) диапазоне колебаний, отражающая влияние парасимпатического контура регуляции; LF/HF (у.е.) — показатель симпато-вагусного баланса; IC (у.е.) — индекс централизации, отражающий соотношение между центральным и автономным контуром регуляции; SNCA (у.е.), пример записи представлен на *рисунке*.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием классических методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий применялся при сравнении двух групп t-критерий Стьюдента; использовались также методы линейного корреляционного анализа — критерий Пирсона (r). Вычисления выполнялись с использованием ПЭВМ и стандартных пакетов прикладного статистического анализа (Statistics for Windows v.5,0, Stat graphics v.7,0 и др.). Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Больные БА были достоверно старше, чем здоровые лица, а по половому



Параметры	ms²	n.u.
VLF	126,8	
LF	1518,5	38,5
HF	2408,9	61,1
LF/HF	0,63	

Фрагмент протокола исследования вариабельности сердечного ритма

составу принципиально не отличались от контрольной группы. В ходе исследования у ЗД был установлен ненапряженный вегетативный баланс (LF_{HR}>VLF_{HR}<HF_{HR}), при котором имелось равновесие между симпатическим (LFn_{HR}) и парасимпатическим (HFn_{HR}) контурами регуляции СР *(табл. 1)*. Показатель симпатовагусного баланса (индекс Malik=LF/HF_{HR}) находился в диапазоне нормотонии и равнялся (1,52±0,11) у.е.

У больных БА отмечено достоверное по сравнению со ЗД снижение мощности колебаний СР в диапазонах надсегментарном (VLF_{HR}), симпатическом (LF_{HR}), парасимпатическом (HF_{HR}), что привело к значительному снижению общей мощности спектра колебаний (TP_{HR}). Наиболее значительное снижение (на 45,6%) отмечено в диапазоне вагусной части спектра, что способствовало смещению симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. Для этой группы больных значение индекса LF/HF_{HR} составило (2,14±0,14) у.е. и было достоверно выше, чем у ЗД (t=3,4; *p*=0,001). Нарастание симпатикотонии у больных БА подтверждалось также достоверно более высокими значениями ЧСС (t=5,91; *p*=0,001). Отмечено, что у больных БА на фоне общего снижения показателей ВСР резко увеличивалась по сравнению со ЗД активность «центрального» (или коркового) контура регуляции (IC_{HR}), что отражает сниженную способность нижележащих отделов выполнять регулирующие функции и соответственно «переход» регуляторных процессов на вышележащие уровни.

Обращает на себя внимание несоответствие между активностью высших контуров регуляции. Если у ЗД отмечено следующее соотношение: LF/HF_{HR}<$SNCA_{HR}$<IC_{HR}, что свидетельствует о нарастании активности от периферических к центральным контурам регуляции, то у больных БА это соотношение было следующим: $SNCA_{HR}$<LF/HF_{HR}<IC_{HR} и свидетельствовало о более высокой по отношению к периферическим контурам активности корковых структур и незначительном угнетении подкорковых механизмов регуляции.

Анализ корреляционных взаимосвязей между показателями ВСР установил достаточно тесное взаимодействие между анализируемыми параметрами в обеих группах, но их структура отличалась у здоровых лиц и больных БА. У больных БА отсутствовали связи между симпатическим (LF_{HR}) и корковым (IC_{HR}) механизмами регуляции, и имелись связи между активностью сегментарных механизмов регуляции [симпатического (LF_{HR}) и парасимпатического (HF_{HR})] с активностью подкорковых ($SNCA_{HR}$) вегетативных центров регуляции СР. Необходимо отметить, что у ЗД и больных БА установлена прямая средней силы связь между LF_{HR} и HF_{HR}, что может говорить не об антагонистическом, а, скорее, о синергическом взаимодействии у них симпатического

Таблица 1

Характеристика показателей ВСР у обследованных групп, M±m

Показатель	Группа		
	Здоровые, *n*=250	БА, *n*=320	Достоверность различий
TP_{HR}, мсек²	3761,98±360,12	2311,82±156,05	t=4,11; *p*=0,001
VLF_{HR}, мсек²	766,77±48,66	588,47±30,89	t=3,22; *p*=0,001
LF_{HR}, мсек²	1161,62±91,04	832,53±79,43	t=2,73; *p*=0,007
HF_{HR}, мсек²	1495,52±169,96	812,84±70,93	t=4,01; *p*=0,001
LF/HF_{HR}, у.е.	1,52±0,11	2,14±0,14	t=3,40; *p*=0,001
LFn_{HR}, %	47,31±1,31	53,69±1,16	t=3,65; *p*=0,001
HFn_{HR}, %	48,48±1,24	42,57±1,09	t=3,59; *p*=0,001
ЧСС, уд/мин	71±0,72	77±0,68	t=5,91; *p*=0,001
IC_{HR}, у.е.	2,74±0,17	5,02±0,42	t=4,61; *p*=0,001
$SNCA_{HR}$, у.е.	2,08±0,17	1,82±0,15	*p*>0,05

Таблица 2

Характеристика корреляционных связей между параметрами ВСР (*p*<0,05)

Группа	Показатель	TP_{HR}	VLF_{HR}	LF_{HR}	HF_{HR}	LF/HF_{HR}	IC_{HR}
Здоровые	VLF_{HR}	0,35	1,0	0,31	0,19	—	—
	LF_{HR}	0,58	0,31	1,0	0,35	-0,27	0,57
	HF_{HR}	0,78	0,19	0,35	1,0	-0,24	-0,31
	LF/HF_{HR}	—	—	0,27	-0,24	1,0	0,9
	IC_{HR}	-0,17	—	0,57	-0,31	0,9	1,0
	$SNCA_{HR}$	0,18	-0,21	—	—	0,36	—
	ЧСС	-0,23	-0,31	—	—	0,27	—
БА	VLF_{HR}	0,48	1,0	0,25	0,23	—	—
	LF_{HR}	0,8	0,25	1,0	0,30	0,15	—
	HF_{HR}	0,69	0,23	0,30	1,0	-0,29	-0,21
	LF/HF_{HR}	—	—	0,15	-0,29	1,0	0,73
	IC_{HR}	-0,16	—	—	-0,21	0,73	1,0
	$SNCA_{HR}$	0,54	-0,17	0,78	0,20	0,17	—
	ЧСС	-0,27	-0,21	—	—	0,26	—

и парасимпатического механизмов регуляции СР. Однако отсутствие у ЗД и больных БА корреляционных связей LF_{HR} и HF_{HR} с ЧСС дает возможность предположить более сложный, чем симпатовагусный, механизм регуляции СР, включающий корковые, подкорковые, надсегментарные и другие механизмы. Отсутствие у ЗД и больных БА связи между IC_{HR} и $SNCA_{HR}$ позволяет думать о наличии корково-подкорковой диссоциации в регуляции СР *(табл. 1, 2)*.

Интересным фактом оказалась связь показателей ВСР у ЗД и больных БА с возрастом. Отмечено уменьшение TP_{HR},VLF_{HR}, LF_{HR}, HF_{HR}, $SNCA_{HR}$ (r=-0,37) и увеличение LF/HF_{HR} и IC_{HR} с возрастом (r=0,29; *p*=0,04; *n*=250). У больных БА, кроме того, показатели TP_{HR},VLF_{HR}, LF_{HR}, HF_{HR}, $SNCA_{HR}$ оказались более низкими у женщин (r=-0,31; *p*=0,038; *n*=316).

При анализе ВСР у больных БА с различной тяжестью течения заболевания отмечено, что чем тяжелее заболевание, тем значительнее снижены параметры во всех диапазонах спектра колебаний СР (TP_{HR}, VLF_{HR}, LF_{HR}, HF_{HR}), что объясняется нарастающим истощением у них адаптационно-приспособительных механизмов. Это также подтверждается слабыми, но достоверными отрицательными корреляционными связями между тяжестью течения БА и TP_{HR} (r=-0,22), VLF_{HR} (r=-0,22), LF_{HR} (r=-0,19), HF_{HR} (r=-0,12; *p*=0,001; *n*=320). Установлено, что на ВСР оказывает влияние фаза процесса. При обострении заболевания и нарастании активности воспалительного процесса было обнаружено снижение значений TP_{HR}, VLF_{HR}, LF_{HR}, HF_{HR} и повышение значения IC_{HR}, LF/HF_{HR} ($p<0,04$), что свидетельствует о переключении регуляторных процессов с несправляющихся сегментарных контуров регуляции на более высокий (центральный) со смещением симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии.

Что касается клинико-патогенетического варианта заболевания, то нам практически не удалось установить достоверных различий у пациентов с аллергическим и неаллергическим механизмом заболевания. Единственный показатель, по которому отличались группы, был показатель LF/HF_{HR}, который у лиц с аллергическим механизмом составил (1,95±0,19) у.е. и был достоверно ниже, чем у больных с неаллергическим механизмом — (4,32±1,5) у.е. ($p<0,034$). Более высокие значения LF/HFHR свидетельствуют о преобладании у лиц с неаллергическим механизмом патогенеза симпатикотонии, являющейся компенсаторной, но неадекватной реакцией системы регуляции на патологический процесс.

При анализе индивидуальных значений показателей ВСР во всех группах обследованных был обнаружен широкий диапазон колебаний каждого из показателей, что свидетельствует о некоторой неоднородности или даже гетерогенности групп. В качестве примера можно привести разброс показателя LF/HF_{HR}. Так, у ЗД его значение колебалось от 0,05 до 14,65 у.е., у больных БА — от 0,04 до 17,9 у.е. Учитывая такую неоднородность значений показателя LF/HF_{HR}, всех обследованных мы разделили на три группы [6]: с низкими (больше 0,5), нормальными (0,501—2,0) и высокими (меньше 2,01) значениями LF/HF_{HR}. Исходя из представления о трех типах вегетативной регуляции, лиц с низкими значениями LF/HF_{HR} мы отнесли к ваготоникам, с нормальными — к нормотоникам, с высокими — к симпатотоникам.

Основу обеих групп составляли пациенты с нормотонией (ЗД — 50%; БА — 50%). Среди больных БА число лиц с симпатикотонией было в 2 раза больше, чем с ваготонией, в то время как у ЗД это соотношение было 1:1 (χ^2=17,0; *p*=0,002).

При анализе ВСР у лиц с различным исходным вегетативным тонусом установлено, что как у ЗД, так и у больных БА от группы с ваготонией к группе с симпатикотонией закономерно нарастала активность симпатического, коркового, подкоркового контуров и снижалась активность парасимпатического контура регуляции сердечного ритма, что свидетельствует о более напряженной системе регуляции у лиц с симпатикотонией и подтверждается имеющейся у них тахикардии.

Заключение. Подводя итог описанию ВСР, можно констатировать, что для больных БА было характерно снижение показателей ВСР во всех диапазонах: общей мощности спектра колебаний (TP_{HR}), активности надсегментарного эрготропного (VLF_{HR}), симпатического (LF_{HR}) и парасимпатического (HF_{HR}) контура регуляции СР. Изменения нарастали с тяжестью течения заболевания и активностью воспалительного процесса в бронхах. При этом снижение показателей ВСР сопровождается смещением симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. Установлено, что изменения ВСР зависели от возраста и пола обследованных лиц. Доказана гетерогенность больных БА по исходному вегетативному тонусу в регуляции СР. Взаимоотношения симпатического и парасимпатического контуров регуляции СР носят синергический характер. Вместе с тем регуляция СР является более сложной, чем симпатовагусная, и включает высшие вегетативные центры. Причем у ЗД и больных БА имеется корково-подкорковая диссоциация в регуляции СР. Описанные изменения подтверждают активную, нередко ведущую роль ВНС в патогенезе БА и требуют проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александрин, В.А.* Вегетативная регуляция дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук / В.А. Александрин. — СПб., 2003. — 16 с.
2. *Бабунц, И.В.* Азбука анализа вариабельности сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мириджанян, Ю.А. Машаек. — Ставрополь, 2002. — 112 с.
3. Вариабельность сердечного ритма (стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования). — СПб., 2000. — 65 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. — 160 с.
5. *Зулкарнеев, Р.Х.* Диагностическое значение оценки вариабельности кардиореспираторного паттерна у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук / Р.Х. Зулкарнеев. — Уфа, 1997. — 24 с.
6. *Марченко, В.Н.* Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений: автореф. … д-ра мед. наук / В.Н. Марченко. — СПб.: Изд-во «НИИХ СПбГУ», 2004. — 38 с.
7. *Парцерняк, С.А.* Стресс. Вегетозы. Психосоматика / С.А. Парцерняк. — СПб.: А.В.К., 2002. — 384 с.
8. *Судаков, К.В.* Функциональные системы: принципы динамической организации, постулаты общей теории / К.В. Судаков // Патологическая физиология. — 1988. — № 4. — С. 10—22.