

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗРАСТА, БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ И ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Р.Х. Зулкарнеев, Ш.З. Загидуллин, С.А. Коликова, В.Э. Бакирова, М.С. Арсланова

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии (зав. – проф. Ш.З. Загидуллин) Башкирского государственного медицинского университета

В патогенезе бронхиальной астмы (БА) существенное место занимает развитие вегетативной дисфункции [1]. Ввиду тесных морфофункциональных связей дыхательной и сердечно-сосудистой систем особую актуальность представляет исследование вегетативной регуляции сердечного ритма при БА. Необходимо также учитывать влияние возраста как одного из наиболее значимых физиологических факторов вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Целью данного исследования была оценка самостоятельных и сочетанных взаимосвязей бронхиальной обструкции, возраста и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных БА.

Обследовано 82 пациента с БА и 39 здоровых лиц в качестве контрольной группы (КГ). Больных БА, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении городской многопрофильной больницы, включали в обследование при соблюдении следующих критериев: среднетяжелое и тяжелое течение БА вне острого приступа бронхиальной обструкции, синусовый сердечный ритм, воздержание от приема быстродействующих бронхолитиков в течение 8 часов, пролонгированных бронхолитиков в течение 24 часов при продолжении базисной терапии [2]. Критериями исключения были астматический статус, перенесенный во время данной госпитализации, гормонозависимость, хроническое легочное сердце, ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Средний возраст в КГ составил 28 ± 4 года ($M \pm SD$), соотношение мужчин и женщин – 18 и 21, среди больных БА – соответственно 34 ± 6 лет, 37 и 45. Больные БА были разделены на три группы по уровню объема фиксированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), зарегистрированному в момент обследования:

BA_1 – $ОФВ_1 \geq 80\%$ ($n=23$), BA_2 – $60\% < ОФВ_1 < 80\%$ ($n=24$), BA_3 – $ОФВ_1 < 60\%$ ($n=35$). Для проведения двухфакторного дисперсионного анализа каждую группу делили на три возрастные подгруппы: 20–29, 30–39, 40–55 лет с числом наблюдений от 5 до 14. Обследование проводилось с 10 до 12 часов не менее чем через 2 часа после еды в затененной комнате при ограничении внешних раздражителей.

Вегетативную регуляцию сердечного ритма исследовали путем анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Запись ЭКГ во II отведении производили в течение 10 минут в положении сидя с использованием аппаратно-программного комплекса «Респикард 1.3». Комплекс состоит из соединенных последовательно электрокардиографа ЭК1Т, 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя («Сигнал», Москва), производящего оцифровку сигнала с частотой 500 Гц, персонального компьютера Pentium и разработанного авторами специализированного программного пакета.

Анализ ВСР проводился согласно существующим рекомендациям [8]. На ЭКГ в режиме off-line с помощью порогового алгоритма распознавали зубцы R, измеряли интервалы времени между каждыми двумя последовательными зубцами RR. Полученную последовательность из 512 кардиоинтервалов обрабатывали методами вариационной статистики, геометрического и спектрального анализов. Вычисляли показатели ВСР: временной анализ – средний кардиоинтервал MeanNN, стандартное отклонение SDNN, квадратный корень суммы квадратов разностей последовательных кардиоинтервалов RMSSD, геометрический индекс вариабельности HRVTi, показатели спектрального анализа ВСР – общую спектральную мощность Ptotal, мощность LF в низкочас-

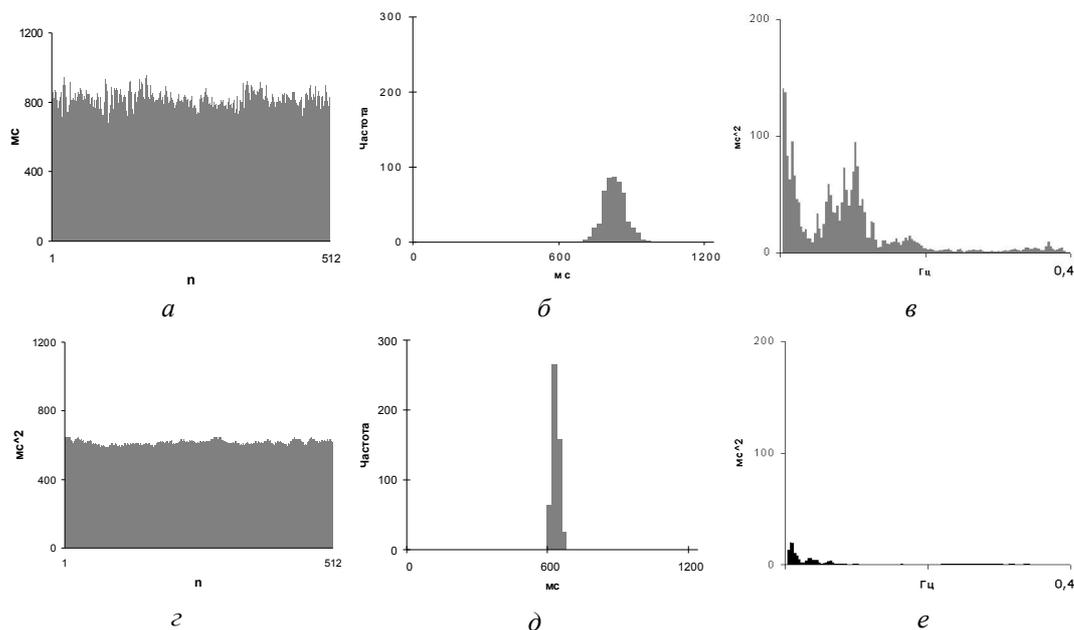


Рис.1. Кардиоинтервалограмма – а, з, гистограмма – б, д, спектр мощности ВСР – в, е, здорового обследуемого (а–в) и больного БА с ОФВ₁ 37% должн. (з – е).

тотном диапазоне 0,04–0,15 Гц, LF% – нормированную мощность LF от Ptotal, спектральную мощность HF в высокочастотном диапазоне от 0,15 до 0,4 Гц, HF% – нормированную мощность LF от Ptotal, отношение LF/HF.

В настоящее время считается, что ВСР обусловлена в значительной степени комбинированным влиянием парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Интегральную оценку вегетативной модуляции ВСР производили на основании показателей SDNN и Ptotal. Спектральный анализ ВСР позволяет отдельно оценивать влияние отделов вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Показано, что спектральная мощность HF в диапазоне дыхательного ритма 0,15–0,4 Гц отражает исключительно парасимпатическую модуляцию сердечного ритма. Низкочастотная спектральная мощность LF модулируется более сложным образом и воспроизводит как симпатическое влияние, низкочастотные процессы регуляции тонуса сосудов и терморегуляции, так и парасимпатическое влияние на сердечный ритм [8].

По современным представлениям, ВСР обусловлена периодическими колебаниями тонуса различных отделов вегетативной системы. Если эти колеба-

ния прекращаются при развитии как блокады, так и постоянного насыщающего влияния со стороны того или иного отдела вегетативной системы, то наблюдается снижение ВСР на фоне тахи- или брадикардии.

На рис.1 показан сравнительный пример математической обработки исходной последовательности кардиоинтервалов здорового обследуемого 35 лет и больного БА 38 лет с ОФВ₁ 37% должн. Представлены гистограммы распределения и спектры мощности ВСР.

Функцию внешнего дыхания исследовали методом спирографии с помощью микропроцессорного прибора «Этон-01» (Болгария). Для оценки бронхиальной обструкции использовали ОФВ₁ в % от должной величины. Различия между группами определяли путем сравнения 95%-х доверительных интервалов (ДИ) средних величин. Статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки отдельного и суммарного влияний бронхиальной обструкции и возраста на вегетативную регуляцию сердечного ритма был применен двухфакторный дисперсионный анализ. Статистическую взаимосвязь показателей оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты обследования по группам в зависимости от состояния бронхиаль-

Таблица 1

Показатели ВСР у больных БА с различной степенью бронхиальной обструкции

Показатели	КГ	БА ₁	БА ₂	БА ₃
NN, мс	797 (769; 826)	753 (721; 786)	717 (678; 755)*	680 (638; 721)*
SDNN, мс	48 (44; 52)	36 (31; 41)*	33 (29; 38)*	26 (22; 30)*
MRSSD, мс	34 (30; 38)	25 (21; 29)*	24 (19; 29)*	17 (14; 19)*
HRVTi	11,6 (10,5; 12,7)	9,0 (7,9; 10,2)*	9,1 (7,9; 10,2)*	6,7 (5,8; 7,5)*
Ptotal, мс ²	2152 (1780;2523)	1283 (949;1616)*	1098 (814;1381)*	642 (487;797)*
LF, мс ²	1349 (1125;1574)	832 (630;1034)*	624 (464;783)*	448 (328;568)*
LF%	64,6 (61,5; 67,8)	67,3 (63,0; 71,6)	61,3 (55,2; 67,3)	68,4 (63,7; 73,2)
HF, мс ²	532 (401; 663)	323 (172; 474)	347 (214; 479)	113 (78; 149)*
HF%	22,4 (19,3; 25,5)	20,7 (16,0; 25,4)	25,7 (20,1; 31,2)	18,2 (13,7; 22,7)
LF/HF	4,09 (3,36; 4,82)	5,24 (3,84; 6,64)	4,90 (2,58; 7,22)	7,19 (4,80; 9,59)

Примечание. Данные приведены в виде средней величины (нижняя граница — 95% ДИ, верхняя — 95% ДИ). * Отличие от КГ с $p < 0,05$.

ной проходимости приведены в табл. 1. Относительно КГ у больных БА были обнаружены следующие отличия ВСР: в группе БА₁ ниже контрольных были показатели общей вариабельности SDNN, Ptotal и низкочастотная спектральная мощность LF, в группе БА₂ — средняя величина кардиоинтервала NN, SDNN, LF, в группе БА₃ — NN, SDNN, RMSSD, геометрический индекс HRVTi, общая спектральная мощность Ptotal, высоко- и низкочастотные спектральные составляющие LF, HF. Относительные показатели LF%, HF%, LF/HF не отличались от контрольных, что отражает сохранение у больных БА соотношения спектральных составляющих LF, HF и Ptotal.

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа самостоятельных и сочетанных взаимосвязей ОФВ₁, возраста, и показателей ВСР представлены в табл. 2. Согласно приведенным коэффициентам детерминации, вклад ОФВ₁ и возраста в общую дисперсию показателей ВСР составил от 10 до 32%. Уровень ОФВ₁ и возраст оказывали самостоятельное, независимое друг от друга влияние на SDNN, RMSSD, HRVTi, Ptotal, LF, HF. Их совместное влияние было выявлено только в отношении RMSSD. Величина среднего кардиоинтервала NN была взаимосвязана с уровнем ОФВ₁ и не зависела от возраста. Относительные показатели вариабельности LF%, HF%, LF/HF не зависели от уровня ОФВ₁ и возраста. На рис. 2 в графическом виде представлен двухфакторный анализ влияния возраста и ОФВ₁

на интегральный показатель вариабельности ритма сердца SDNN.

Корреляционный анализ показал наличие достоверных взаимосвязей показателей ВСР и ОФВ₁. Для NN коэффициент корреляции с ОФВ₁ составил 0,28 ($p < 0,02$), SDN — 0,30 ($p < 0,01$), MRSSD — 0,26 ($p < 0,05$), HRVTi — 0,34 ($p < 0,01$), Ptotal — 0,36 ($p < 0,01$), LF — 0,31 ($p < 0,01$), HF — 0,28 ($p < 0,02$).

В ряде исследований обнаружены достоверные, но неоднозначные сдвиги показателей ВСР, которые можно разделить на два направления. Описано увеличение парасимпатической модуляции ВСР в виде усиления дыхательной аритмии, что проявлялось в повышении спектральной мощности в высокочастотном диапазоне HF [5, 10]. Другие исследователи указывают на преобладание общего снижения большинства временных и частотных показателей ВСР при БА на фоне ускорения сердечного ритма [3, 6], что расценивается ими как проявление частичной вегетативной блокады при насыщающем симпатическом влиянии на сердечный ритм. С этими данными в большей степени согласуются результаты настоящего исследования. Во всех группах больных БА показатели как общей вариабельности SDNN и Ptotal, так и низкочастотной спектральной составляющей LF были ниже, чем у здоровых. Высокочастотная составляющая спектра HF была ниже в группе БА₃. Не наблюдалось изменения относительных показателей LF%, HF%, LF/HF, что указывает в целом на относительную сохранность баланса вегета-

Таблица 2

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа влияния $ОФВ_1$ и возраста на показатели ВСР у больных БА

Показатели	Коэффициент детерминации	F $ОФВ_1$	F Возраст	F $ОФВ_1$ + возраст
NN	0,26	6,21 (0,003)*	2,01 (0,14)	2,40 (0,060)
SDNN	0,26	5,56 (0,006)*	4,80 (0,01)*	1,45 (0,23)
RMSSD	0,32	4,70 (0,01)*	7,36 (0,001)*	2,72 (0,04)*
HRVti	0,32	7,07 (0,002)*	7,22 (0,001)*	1,55 (0,20)
Ptotal	0,33	8,03 (0,001)*	6,86 (0,002)*	1,69 (0,16)
LF	0,30	7,10 (0,002)*	6,75 (0,002)*	1,18 (0,33)
LF%	0,12	2,14 (0,12)	1,46 (0,24)	0,61 (0,65)
HF	0,26	3,63 (0,03)*	5,82 (0,03)*	1,71 (0,16)
HF%	0,12	2,14 (0,13)	1,46 (0,24)	0,61 (0,65)
LF/HF	0,10	1,33 (0,27)	1,48 (0,23)	0,66 (0,62)

Примечание. Данные приведены в виде F критерия Фишера (уровень значимости p), * p<0,05.

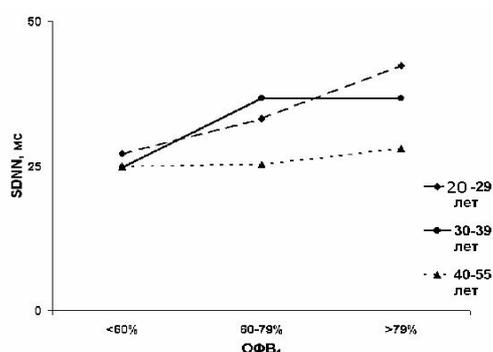


Рис. 2. Взаимозависимость $ОФВ_1$ и SDNN в разных возрастных группах больных БА.

тивного влияния на сердечный ритм у больных БА. Описанные изменения ВСР развились у больных БА на фоне укорочения среднего кардиоинтервала NN и ускорения сердечного ритма, что согласуется с приведенной выше точкой зрения о развитии частичной вегетативной блокады регуляции сердечного ритма при БА на фоне насыщающего симпатического влияния.

При анализе ВСР необходимо учитывать влияние возраста как одного из основных физиологических факторов вегетативной регуляции сердечного ритма [1, 9]. В проведенных ранее исследованиях вегетативной регуляции сердечного ритма при БА самостоятельное влияние возраста специально не оценивалось. Выраженная возрастная гетерогенность популяции больных БА предъявляет особые требования к анализу взаимосвязи возраста и ВСР. Проведенный в настоящем исследовании двухфакторный дисперсионный анализ

показал, что бронхиальная обструкция и возраст оказывают самостоятельное, независимое друг от друга влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных БА.

Таким образом, в данном исследовании подтверждена самостоятельная, независимая от возраста взаимосвязь бронхиальной обструкции и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца. Обнаруженные положительные корреляции абсолютных показателей ВСР с уровнем $ОФВ_1$ указывают на прямую зависимость выраженности снижения ВСР от уровня бронхиальной обструкции при БА. В качестве вероятных причин снижения вегетативной модуляции сердечного ритма у больных БА можно предположить уменьшение плотности аднерорецепторов при обострении БА [7] и длительной предшествующей терапии бета₂-агонистами [4].

ВЫВОДЫ

1. Нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у больных БА проявляются снижением абсолютных показателей ВСР на фоне ускорения сердечного ритма, что указывает на развитие частичной вегетативной блокады на фоне насыщающего симпатического влияния на сердечный ритм.

2. Бронхиальная обструкция, наряду с возрастом, является мощным самостоятельным фактором, влияющим на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных БА.

3. Существует прямая корреляция тяжести бронхиальной обструкции и нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма при БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. /Под ред. А.Г.Чучалина.— М., 1997. — Том I.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ.— М., 2002.— С.132.
3. Марченко В.Н., Трофимов В.И., Пивоваров В.В. и др. XIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Тез. докл. — М., 2004. — С. 322.
4. Broadley K.J. // J. Auton. Pharmacol. — 1999. — Vol.19. — P.335 — 345.
5. Du J., He J., Wang Y. // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. — 2001. — Vol. 24. — P.744 —745.
6. Garrard C.S., Seidler A., McKibben A. et al. // Clin.Auton.Res. — 1992. — № 2.— P.105—111.
7. Hataoka I., Okayama M., Sugi M. et al. // Chest. — 1993. — Vol.104. — P. 508—514.
8. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North

American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur.Heart J. — 1996. — Vol.17. — P.354—381.

9. Pikkuijamsa S.M., Makikallio T.H., Sourander L.B. et al. // Circulation. — 1999. — Vol.100. — P.393—399.

10. Shah P.K., Lakhota M., Mehta S. et al. // Chest. —1990. — Vol. 98. — P.1408—1413.

Поступила 08.09.05.

INTERRELATION OF AGE, BRONCHIAL OBSTRUCTION AND AUTONOMIC REGULATION OF CARDIAC RHYTHM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

R.Kh. Zulkarneev, Sh.Z. Zagidullin, S.A. Kolikova, V.E. Bakirova, M.S. Arslanova

S u m m a r y

Evaluation of independent and combined interrelations of bronchial obstruction, age and autonomic regulation of cardiac rhythm in patients with bronchial asthma was carried out. Changes of autonomic regulation of cardiac rhythm were found to be related to the age and the extent of bronchial obstruction as independent factors. Positive correlation of the extent of bronchial obstruction and decrease of absolute indices of cardiac rhythm variability was established

УДК 616. 248 — 053. 2 — 08

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

О.И. Пикуза, А.А. Кораблева, Л.Е. Зиганишина

Кафедра детских болезней №1 (зав. — проф. О.И. Пикуза) Казанского государственного медицинского университета, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л.Е. Зиганишина) Казанской государственной медицинской академии последипломного образования

В последнее десятилетие были приняты большие усилия по распространению знаний и стандартизации подходов к диагностике и лечению астмы, изложенные в международных и национальных руководствах. Однако многие исследования, направленные на изучение реальной практики лечения астмы, свидетельствуют о том, что фармакотерапия этого заболевания не всегда соответствует современным рекомендациям [1, 4, 7].

Цель исследования — провести сравнительный анализ реальной практики назначения лекарственных средств при лечении БА у детей в 2000 и 2002 гг., оценить влияние образовательных мероприятий, основанных на результатах фармакоэпидемиологического мониторинга, на изменение подходов врачей

практического здравоохранения к фармакотерапии этого заболевания.

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование было выполнено на базе 7 детских поликлиник г. Казани. Источником информации служили амбулаторные карты «История развития ребенка» (ф. 112-у). Объем проанализированного материала составил 400 карт (по 200 карт в 2000 и 2002 гг.). Критерии включения в исследование: 1) возраст до 16 лет; 2) наличие диагноза БА, установленного врачами, и наблюдение с этим диагнозом в течение не менее года; 3) отсутствие других хронических заболеваний легких; 4) наличие назначения хотя бы одного из лекарственных средств (ЛС), рекомендованных для базисной терапии, или ЛС, предназначенных для купирования