

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**БАЖЕНОВА**  
**Юлия Львовна**

**КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ И КОРРЕКЦИЯ**

14.01.08 — Педиатрия

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д-р мед. наук, проф. С.Ю. Захарова  
Научный консультант:  
д-р мед. наук, проф. И.В. Лещенко

Екатеринбург—2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОСТОЯНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....		10
1.1. Современные представления об эпидемиологии бронхиальной астмы.....		10
1.2. Особенности патогенеза бронхиальной астмы у детей.....		12
1.3. Влияние взаимосвязанных заболеваний на течение бронхиальной астмы.....		14
1.4. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы у детей.....		19
1.5. Роль бронхиальной астмы в изменении состояния сердечно-сосудистой системы.....		22
1.6. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой.....		28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.....		36
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....		47
3.1. Клинико-anamnestические особенности и результаты физикального обследования больных с бронхиальной астмой.....		47
3.2. Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей.....		67
Резюме.....		72

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	74
4.1. Результаты инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных.....	74
4.2. Математическая модель прогнозирования развития кардиоваскулярных нарушений у детей с бронхиальной астмой....	108
Клинический пример 1.....	111
Клинический пример 2.....	113
Клинический пример 3.....	114
Резюме.....	117
Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СО СРЕДНИМ И ВЫСОКИМ РИСКАМИ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	120
5.1. Алгоритм проведения лечебно-профилактических мероприятий и наблюдения больных бронхиальной астмой младшего школьного возраста со средним и высоким рисками кардиоваскулярных нарушений .....	120
5.2. Эффективность восстановительного лечения детей с бронхиальной астмой со средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений.....	122
Резюме.....	148
Клинический пример 4.....	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	153
ВЫВОДЫ.....	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	170

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний детского возраста. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения в мире страдают БА. В детской популяции показатель распространенности БА выше и колеблется от 5 до 12% [159]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время БА страдает около 300 млн человек, из них 14% составляют дети. Общее количество детей с БА в России, по данным официальной статистики, составляет около 10% — более 350 тыс. [14; 59]. Результаты третьей фазы Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии детского возраста (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) выявили распространенность симптомов БА (по состоянию на 2007 г.): у детей 6-7 лет — 11,1–11,6%, среди подростков 13-14 лет — 13,2–13,7% [59].

В руководстве Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2019 г.) подчеркивается, что целью лечения бронхиальной астмы и улучшения качества жизни больных является достижение и поддержание контроля над заболеванием [161]. В последние два десятилетия произошел безусловный прогресс в диагностике и лечении БА, однако у большинства больных уровень контроля над БА остается крайне низким — от 26 до 60% [14; 36; 109; 142; 121].

Неконтролируемое течение БА связано с частым и, нередко, бесконтрольным применением короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, купирующих симптомы астмы и относящихся к группе адренергических средств, побочным действием которых является воздействие на сердечно-сосудистую и нервную системы [56; 200].

Учитывая, что бронхолегочная и сердечно-сосудистая системы имеют тесную анатомическую и функциональную связи и рассматриваются как единая кардио-респираторная система, в последние годы пристальное внимание

уделяется изучению изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с БА.

По данным многих исследований последних лет установлена взаимосвязь тяжести течения детской БА с формированием кардиоваскулярных расстройств [91; 129; 130; 169]. Активно обсуждаются вопросы возникновения этих нарушений у детей вследствие влияния наследственных, врожденных, психоэмоциональных факторов, хронической гипоксии, наличия дисплазии соединительной ткани сердца, перинатального повреждения центральной нервной системы, гормонального дисбаланса, соматической патологии, а также неблагоприятных экологических факторов и др. [22; 107; 215]. Развитие кардиоваскулярных нарушений в детском возрасте на фоне течения БА может привести впоследствии к формированию более тяжелой хронической патологии со стороны сердца и сосудов у взрослых больных [16; 91; 129].

Таким образом, задача изучения влияния тяжести течения БА, уровня контроля над ней и КДБА на состояние сердечно-сосудистой системы является актуальной. Не являются исключением и пациенты с неконтролируемой БА детского возраста.

Несмотря на большое количество исследований и публикаций, касающихся влияния БА на развитие кардиоваскулярных нарушений, на сегодняшний день не разработан комплексный подход к прогнозированию, тактике наблюдения и лечению таких больных.

### **Цель исследования**

Разработать научно обоснованную концепцию влияния уровня контроля над БА на риск развития кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста и оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий по выявленным нарушениям.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-функциональные особенности вегетативной нервной системы у детей младшего школьного возраста с БА.
2. Определить состояние вегетативной нервной системы, центральной гемодинамики и миокарда в зависимости от уровня контроля над БА в сравнении со здоровыми сверстниками.
3. Разработать математическую модель прогноза формирования кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с БА.
4. Оценить влияние уровня контроля над БА на состояние вегетативной нервной системы и центральной гемодинамики после проведенных лечебно-профилактических мероприятий у детей со средним и высоким рисками кардиоваскулярных нарушений.

### **Научная новизна**

Установлено, что у детей младшего школьного возраста с БА имеются нарушения вегетативной нервной системы и центральной гемодинамики.

Определено, что неконтролируемое течение БА сопровождается активацией симпатического отдела ВНС с последующим развитием асимпатикотонии. Установлено, что асимпатикотония влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, способствуя биоэлектрической нестабильности работы сердца, и ведет к формированию нарушений ритма и проводимости.

В исследовании впервые определен негативный вклад вегетативной нервной системы в развитие гемодинамических нарушений и гиперкинетического типа центральной гемодинамики, которые приводят к возникновению структурных изменений миокарда.

Впервые предложена математическая модель прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений у больных с БА, позволяющая обосновывать необходимость проведения лечебно-профилактических мероприятий,

направленных на восстановление сосудистого тонуса и коррекцию метаболических нарушений.

### **Практическая значимость работы**

Проведение мероприятий по улучшению контроля над БА у детей младшего школьного возраста, применение решающего правила прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений, алгоритма дифференцированной тактики наблюдения пациентов с привлечением врача-кардиолога позволят улучшить состояние сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов и предупредить прогрессирование выявленных нарушений.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. БА у детей младшего школьного возраста характеризуется неконтролируемым течением и сопровождается кардиоваскулярными расстройствами, которые носят функциональный характер.

2. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей младшего школьного возраста с контролируемой БА не отличается от состояния сердечно-сосудистой системы у здоровых сверстников.

3. Разработанная математическая модель прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений у больных с БА с использованием предложенных информативных признаков (ЧСС исходно и после физической нагрузки на 1 и 5 мин., нарушение процессов реполяризации, СВД по смешанному типу, кардиальные жалобы) позволяет прогнозировать степень риска формирования кардиоваскулярных нарушений у детей с БА.

4. Применение разработанного алгоритма ведения детей младшего школьного возраста с БА и проведение лечебно-профилактических мероприятий способствуют снижению частоты неконтролируемой БА и улучшению состояния сердечно-сосудистой системы.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора в проведенное исследование выразился в разработке дизайна исследования, сборе и обработке информации, наборе участников исследования, клиническом обследовании, интерпретации и статистической обработке полученных данных, внедрении полученных результатов исследования в клиническую практику.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на конгрессах, конференциях: VI Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2010» «Особенности электрокардиографии и ритмокардиографии у детей с бронхиальной астмой»; II Конгрессе педиатров Урала (2012 г.) «Эффективность лечения сердечно-сосудистых нарушений у детей с бронхиальной астмой»; IV Конгресс педиатров Урала (2019 г.) «Сердечно-сосудистые нарушения у детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой»; Научно-практическая конференция «Респираторная патология. Итоги 2019» «Прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений у детей с бронхиальной астмой — значение для практики»; XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания (2019 г.) «Влияние уровня контроля БА на развитие сердечно-сосудистых нарушений у детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой».

### **Внедрение результатов работы**

Предложенный алгоритм ведения детей младшего школьного возраста, страдающих БА и имеющих сердечно-сосудистые нарушения, внедрен в работу МАУ ДГКБ № 11 и Городского детского кардиоревматологического центра г. Екатеринбурга. Основные положения диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии



факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Уральского государственного медицинского университета. Все результаты внедрения подтверждены соответствующими актами. Способы прогнозирования риска развития кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с БА могут быть использованы врачами первичного звена, пульмонологами, детскими кардиологами для проведения соответствующих коррекционных лечебно-профилактических мероприятий.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ из них 4 — в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, и одна — в журнале Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 108 отечественных и 114 зарубежных литературных источников. Работа содержит 76 таблиц, 9 рисунков, 8 формул, 4 клинических примера.

## Глава 1.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СОСТОЯНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

### 1.1 Современные представления об эпидемиологии бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [14; 59; 161]. БА является частой патологией детского возраста, распространенность которой неуклонно растет среди детей и подростков.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают БА. В детской популяции показатель распространенности выше (5–12%), чем во взрослой (5%). В России общее количество детей и подростков с БА, по данным официальной статистики, составляет около 10%. Отчет Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network) показал, что в настоящее время в мире страдают данным заболеванием около 334 млн. человек (от 1 до 18%), из них 14% составляют дети. Результаты третьей фазы Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии детского возраста (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC) выявили распространенность симптомов БА, по состоянию на 2007 г., у детей 6–7 лет — 11,1–11,6%, среди подростков 13–14 лет — 13,2–13,7% [7; 40; 43; 141; 160; 219].

Бронхиальная астма является актуальной проблемой педиатрии. Ее высокая социальная значимость ежегодно обсуждается на конгрессах Европейского

Респираторного Общества, Российских национальных конгрессах по болезням органов дыхания, ежегодных международных конгрессах.

В настоящее время БА является одной из важных проблем здравоохранения, решение которой вынуждает государство на большие экономические затраты, обусловленные, прежде всего, длительной и дорогостоящей лекарственной терапией, а также оказанием неотложной и стационарной помощи, реабилитационными мероприятиями для инвалидов и пр. Кроме того, астма связана с существенным снижением качества жизни пациента, членов его семьи и родственников, что делает изучение распространенности заболевания и разработку программ первичной и вторичной профилактики актуальной задачей современной медицины. Для ее решения используются как эпидемиологические методы оценки распространенности астмы, так и статистические показатели отчетности [12; 25; 68; 77; 155].

В ежегодных отчетах Минздрава РФ на протяжении многих лет болезни органов дыхания занимают лидирующую позицию по показателям как общей, так и первичной заболеваемости. В большей степени это относится к детям до 14 лет, где показатель общей заболеваемости в 2002 г. составил 96,5% (у подростков — 53%, у взрослых — 21%), ненамного опережая распространенность болезней системы кровообращения [161].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность БА в несколько раз превышает показатели отчетной статистики. Число заболевших во всем мире увеличивается с каждым годом [17; 75]. Различается и структура БА: 70% больных астмой страдают легкой формой болезни, 20–25% — среднетяжелой и 5–8% — тяжелой. Эти результаты существенно отличаются от данных официальной медицинской статистики, где легкие формы не превышают 20%, астма средней тяжести регистрируется в 65–70% случаев и тяжелая — в 10–15% [14; 59; 161].

Распространенность аллергических заболеваний значительно варьируется среди людей разных национальностей. В то же время увеличение числа больных во времени слишком велико, чтобы объяснить это только генетическими

различиями. Экономические и социальные факторы, включая питание и жилищные условия, могут иметь большое значение. Исследования в странах с разным уровнем экономического развития в рамках ISAAC показали, что аллергические заболевания были больше распространены среди населения развитых стран с более высоким уровнем доходов на душу населения. Данные исследований McNally N.J., Phillips D.R., Williams H.C. подтвердили, что в распространенности БА экологические факторы окружающей среды играют решающую роль [154; 155; 165; 196; 182; 217].

Показатель смертности от БА в России невысокий (1:100000). Отдельных статистических данных по детской летальности нет, но можно с уверенностью утверждать, что БА как причина смерти у детей встречается значительно реже, чем в терапевтической практике. Эти случаи редки и связаны с недооценкой тяжести приступа, передозировкой адреномиметиков, отсутствием адекватной противовоспалительной терапии вследствие недооценки тяжести течения БА и отсутствием контроля над БА [14; 59; 161].

## **1.2 Особенности патогенеза бронхиальной астмы у детей**

БА — хроническое заболевание, которое влияет на качество жизни больного. По данным исследования ИКАР, больше всего влияют на качество жизни больного среднетяжелая и тяжелая БА, которые приводят к нарушению как физического, так и психоэмоционального статуса, который имеет наибольшее отклонение от среднепопуляционных. Кроме тяжести БА, на качество жизни детей влияют возраст, пол, длительность заболевания, уровень контроля, адекватность базисной терапии, а также сопутствующая соматическая патология [125; 170].

БА у детей можно описать как повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции и гиперчувствительности дыхательных путей к таким провоцирующим факторам, как физическая нагрузка, контакт с аллергеном и вирусные инфекции [38, 42, 47, 81]. Частота возникновения и повторения

приступов свистящего дыхания наиболее высока у детей первого года жизни. По данным продолжительного популяционного проспективного исследования, по крайней мере один эпизод обструкции возникает в этом возрасте у 50% всех детей. Дети с рецидивирующими эпизодами обструкции имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы в подростковом возрасте, а при наличии атопии ее вероятность намного выше [83; 144; 154; 218].

Патофизиология БА у детей отличается особой сложностью, поскольку элементы иммунной системы, включая презентацию антигена, функцию Т-клеток и продукцию антител, являются незрелыми, что предрасполагает к развитию атопического ответа. Взаимодействие между созреванием иммунной системы и развитием легких в первые годы жизни является решающим фактором в возникновении заболевания [63; 117; 167].

Известно, что БА при длительном течении вызывает такие изменения в дыхательных путях, которые обуславливают нарушения функциональных и морфологических свойств дыхательных путей, которые могут сохраняться более 6 лет даже при отсутствии симптомов и лечения БА и обозначаются термином «ремоделирование дыхательных путей» [66; 103]. По данным литературы, данные изменения вызывают формирование хронических, возможно, необратимых изменений, особенно при тяжелом течении БА, при котором определяется снижение противомикробной резистентности дыхательных путей, нарушение регуляции тонуса и проходимости бронхов, раннее развитие склеротического процесса [32]. Ремоделирование приводит к развитию гипертрофии гладкомышечных элементов, гиперваскуляризации, хронической инфильтрации воспалительными клетками, гиперплазии слизистых желез, отложению коллагена, утолщению базальной мембраны и снижению эластичности стенок дыхательных путей, развитию фиброза и может усиливаться элементами Th<sub>2</sub>-иммунного ответа. Раннее лечение ИГКС, начиная с возраста 2-3 лет, не влияет на динамику этих изменений [27; 39; 77; 133; 152].

Как уже было сказано, ключевым патогенетическим механизмом БА служит хроническое воспаление, связанное с обратимой обструкцией бронхов и

бронхиальной гиперреактивностью (БГР). В свою очередь, БГР и повторяющаяся бронхиальная обструкция определяют симптомы БА, ограничивают физическую активность и снижают качество жизни больных [85; 143]. Помимо непосредственных эффектов, имеющих краткосрочный характер действия, БА характеризуется чрезвычайно важными отдаленными последствиями, в основе которых лежит прогрессирующее течение воспалительного процесса и ремоделирования бронхов, что, в конечном итоге, приводит к уменьшению обратимости бронхиальной обструкции и инвалидизирующему течению заболевания [105; 136].

Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы, основанная на развитии хронического аллергического воспаления дыхательных путей и связанной с ним гиперреактивностью бронхов, определила в конце XX – начале XXI столетия другую стратегию в терапии бронхиальной астмы – проведение базисной противовоспалительной терапии. Основной целью назначения противовоспалительных препаратов при бронхиальной астме является достижение стойкой ремиссии заболевания, необходимой для предотвращения ремоделирования бронхов и формирования необратимых изменений в дыхательных путях, посредством воздействия данных препаратов на воспалительный процесс в дыхательных путях [14; 59; 161].

### **1.3 Влияние взаимосвязанных заболеваний на течение бронхиальной астмы**

В руководстве GINA (2016 г.) подчеркивается, что целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля над заболеванием, который может быть достигнут с помощью фармакотерапии у большинства пациентов. Несмотря на то, что в последние два десятилетия произошел безусловный прогресс в диагностике и лечении БА, у большинства больных уровень контроля над БА остается крайне низким. По результатам проведенного в 2006 г. Европейского исследования национального здоровья (NHWS), БА имеет контролируемое течение только у 28-55% пациентов в разных

странах, тогда как в остальных случаях заболевание не контролируется и его симптомы сохраняются несмотря на проводимое лечение [14; 36; 121].

В настоящее время одной из главных причин неконтролируемого течения БА и ее тяжести является наличие у больных с БА коморбидных заболеваний [92; 198].

Термин «коморбидность» (лат. *co* — вместе, *morbus* — болезнь) впервые ввел американский эпидемиолог Alvan Feinstein, вкладывавший в него представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [74; 173]. Н.С. Kraemer и М. van den Akker определили коморбидность как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них. Коморбидность наиболее часто встречается в терапевтической практике [99].

За последние пять лет четко прослеживается увеличение количества сердечно-сосудистых нарушений у взрослых пациентов с персистирующей БА. Отмечаются высокие мульти- и коморбидность у людей с заболеваниями бронхолегочной системы (БА) в сочетании с другими заболеваниями [61].

Бронхиальная астма представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей с неоднородными механизмами патогенеза. По данным последних исследований, выделен целый ряд коморбидных заболеваний, связанных с бронхиальной астмой и влияющих на ее течение и уровень контроля; к ним относятся ожирение, воспалительные заболевания аллергического и неаллергического характера верхних дыхательных путей, атопический дерматит, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, психосоматические расстройства, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца [94;128].

Как предполагается, изучение сочетанной патологии может способствовать более глубокому пониманию патогенеза развития заболеваний и разработке патогенетически обоснованной терапии.

Известно, что ожирение у взрослых больных часто сочетается с БА. В настоящее время выявлены их общие генетические механизмы и наличие системного воспаления: ген фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF), лимфотоксин  $\alpha$  (LTA), рецептор витамина D (VDR),  $\beta_2$ -адренергический рецептор (ADRB2). Фактор некроза опухоли и лимфотоксин выполняют роль провоспалительных цитокинов, которые являются факторами иммунологических и аутоиммунных состояний в организме.  $\beta_2$ -адренергический рецептор (ADRB2) определяет генотипическую связь с предрасположенностью к метаболическому синдрому, бронхиальной астме, в том числе ее ночной форме, риску развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа [96]; также определяет эффективность бронхоспазмолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами у больных с БА. В некоторых исследованиях выявлена взаимосвязь маркеров воспаления TNF-  $\alpha$  и IL 6 с уровнем систолического давления (САД) и резистином, показателями липидного спектра у больных со сниженной чувствительностью к инсулину, свидетельствующая об активации механизмов, формирующих атеросклероз и АГ. Развитие эндотелиальной дисфункции, синтез VEGF (васкулоэндотелиальный фактор роста) и его связь с IL 6, адипокином при ожирении являются маркерами активации процессов, направленных на формирование кардиометаболических нарушений [189; 206].

Адипокины (лептин, адипонектин) являются медиаторами воспаления при ожирении и независимыми предикторами развития БА (S. Shore). Адипонектин, продуцируемый адипоцитами, относят в настоящее время к медиаторам иммунного ответа и воспаления [115]. Он играет большую роль в нормальном развитии легких, выступая как медиатор дифференцировки липофибробластов в нормальные фибробласты и синтеза фосфолипидов легочного сурфактанта, а также регулирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, Th1/Th2-баланс, активирует моноциты и макрофаги, обуславливая противовоспалительный эффект наряду с TNF-  $\alpha$  и IL 6 трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  и С-реактивного белка [221]. В проведенных исследованиях было показано высокое содержание уровня лептина у лиц с легочными и внелегочными аллергическими



заболеваниями, индексом массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>, с уровнем эозинофилов в мокроте, наличием кардиологических заболеваний и их осложнений у больных с БА. Отсутствие выраженного клеточного воспаления объясняет резистентность данных больных к терапии глюкокортикостероидами, в то же время, провоспалительные адипокины поддерживают воспаление дыхательных путей, повышая его интенсивность и усугубляя гиперреактивность бронхов [1; 115; 206].

Таким образом, определяется несколько механизмов, определяющих течение БА при сочетании с ожирением: дисбаланс в системе адипокинов (лептин, адипонектин, резистин), системное воспаление (TNF- $\alpha$ , IL 6), изменение реактивности дыхательных путей [87].

БА часто сочетается с другими заболеваниями дыхательной системы [104]. В соответствии с согласительным документом Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии ЕААСИ «ARIA» (Allergic rhinitis and its impact on asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму) принята концепция «единая дыхательная система, единое заболевание». Проведенными исследованиями было доказано, что АР – фактор высокого риска развития БА как у детей, так и у взрослых. В то же время в исследованиях было доказано сочетание БА как с АР, так и с неаллергическим ринитом, что подтверждает концепцию «единая дыхательная система» [62; 140].

Ринит может влиять на течение и развитие БА с помощью различных механизмов: высвобождения медиаторов воспаления в дыхательные пути или периферического кровообращения, нейронных рефлексов, увеличения выработки провоспалительных клеток костного мозга, повышенного воздействия на нижние дыхательные пути от дыхания через рот, повышенной потребности в кондиционировании вдыхаемого воздуха. «Воспалительный рефлекс» между верхними и нижними дыхательными путями, гиперсекреция слизи, постназальный затек, затруднение носового дыхания, преимущественное дыхание через рот приводят к снижению барьерной функции, повышению проницаемости слизистой оболочки дыхательных путей для ингаляционных аллергенов,

триггеров; возникновение кашля вследствие стимуляции фаринголарингеальных рецепторов приводит к гипервентиляции, гипокапнии, рефлекторному бронхоспазму. Датскими учеными установлено, что АР сочетается с повышенной реактивностью дыхательных путей, что характеризуется повышенным содержанием уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и достоверно выше у детей, страдающих БА и АР; также наблюдаются субклинические воспалительные изменения и процессы ремоделирования в нижних дыхательных путях (десквамация эпителия и субэпителиальный фиброз), выраженные в меньшей степени, чем при БА [119; 124].

Аллерген-специфическая провокация верхних и нижних дыхательных путей приводит к генерализованному системному аллергическому воспалению: увеличению концентрации ИЛ 5, стимуляции эозинопоэза (предшественников эозинофилов в костном мозге и их миграция в ткани) [44]. Наряду с гистамином и цитокинами в формировании аллергического воспаления участвуют липидные медиаторы — цистеиниловые лейкотриены (цис-ЛТ, ЛТС<sub>4</sub>, ЛТD<sub>4</sub>, ЛТЕ<sub>4</sub>, ЛТВ<sub>4</sub>), вызывающие бронхоконстрикцию, гиперсекрецию слизи и мукостаз, усиливающие миграцию эозинофилов и других воспалительных клеток, повышающие проницаемость кровеносных сосудов, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку миофибробластов, способствуя развитию субэпителиального фиброза, что осуществляется через активацию специфических рецепторов, расположенных на макрофагах, моноцитах, эозинофилах, нейтрофилах, Т- и В- лимфоцитах, гладкомышечных клетках, бронхиальных фибробластах и эндотелиальных клетках [60; 174; 207].

Говоря о симптомах как об индикаторе тяжести БА и эффективности ее лечения, заслуживают внимания данные о недооценке тяжести течения заболевания самими больными. Более 40% больных считают свое заболевание хорошо или полностью контролируемым даже на фоне тяжелых симптомов БА. При этом, по мнению большинства пациентов, БА обязательно должна сопровождаться симптомами (по данным исследований NHWS) [13; 31].

Вместе с тем даже отсутствие симптомов БА вовсе не обязательно сопровождается отсутствием воспаления в бронхиальном дереве. Доказано, что показатели ФВД также не являются достаточно чувствительным индикатором активности воспаления в бронхах. В своих исследованиях Ward С. и др. [116] показали, что для максимального снижения интенсивности воспаления и связанных с ним БГР и ремоделирования бронхов необходима длительная базисная терапия. Исследования, выполненные в последние годы, показали, что лечение, направленное на подавление воспаления, является более эффективным в сравнении с терапией, ориентированной только на симптомы. Таким образом, сохраняющиеся достаточно редкие клинические проявления БА служат индикатором персистирующего воспаления и, соответственно, недостаточной базисной терапией, которую необходимо продолжать до исчезновения (минимизации) потребности в препаратах для купирования симптомов. Дополнительное использование препаратов для купирования обострений симптомов астмы может свидетельствовать о недостаточном контроле над заболеванием, а также о наличии воспаления, которое лежит в его основе [30; 70; 72; 86].

#### **1.4 Современные подходы к лечению бронхиальной астмы у детей**

Результаты исследования GOAL привели к фундаментальному пересмотру принципов лечения БА. Согласно руководству GINA лечение должно основываться на достижении и поддержании контроля заболевания, но не на текущей степени тяжести. Было установлено, что контроль — это реальная цель терапии заболевания у подавляющего большинства пациентов в возрасте старше 12 лет и почти у  $\frac{1}{2}$  больных возрастной группы 4-11 лет. Контролируемое течение БА характеризуется исключительно низкой частотой обострений, минимальными симптомами и качеством жизни, близким к нормальному [36; 111; 200; 208]. Следовательно, целью лечения бронхиальной астмы должно быть длительное

подавление воспаления, предотвращающее развитие ее симптомов и осложнений [45; 79; 109; 121].

Базисная терапия БА — регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, которое определяется индивидуально с учетом тяжести заболевания, уровнем контроля, возрастом больных, конкретной клинической ситуацией и сопутствующими заболеваниями. К средствам базисной противовоспалительной терапии относятся мембраностабилизирующие препараты (кетотифен, кромоны), ингаляционные кортикостероиды и аллергенспецифическая иммунотерпия. В качестве базисной противорецидивной терапии рассматриваются также антилейкотриеновые препараты,  $\beta_2$  агонисты пролонгированного действия, а также теозофиллины длительного действия [14; 59; 138; 161].

Бронхоспазмолитические препараты, используемые для купирования симптомов БА, относятся к группе адренергических средств (адреномиметики). Спектр фармакологического действия данных средств очень широк, так как адренорецепторы можно найти практически по всему организму. Бета 2 адренорецепторы — это, главным образом, постсинаптические адренорецепторы, расположенные в гладкомышечных и железистых клетках. Они влияют на сердечно-сосудистую систему, дыхательные пути, глаза, желудочно-кишечный тракт, обмен веществ, центральную нервную систему, слюнные и потовые железы. Оказывая влияние на рецепторный аппарат бронхолегочной системы, приводят к расслаблению гладких мышц бронхов.

Важным свойством, определяющим соотношение терапевтической эффективности и побочных влияний, является бета-2-адренергическая селективность. Идеальными  $\beta_2$ -агонистами могли бы считаться те препараты, которые вызывают максимальный бронходилатационный эффект и минимальные побочные реакции, возникающие из-за одновременной стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов. В большинстве случаев активность в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления.  $\beta_1$ -рецепторы можно обнаружить в различных

тканях, особенно в левом желудочке, правом предсердии, где они представляют 26% всех рецепторов. Активация рецепторов миокарда приводит к расширению кровеносных сосудов, повышению силы и частоты сокращений сердца, изменению АВ-проводимости и автоматизма волокон проводящей системы и общей вариабельности ритма сердца, развитию синусовой и желудочковой тахикардии, синкопе, фибрилляции предсердий, застойной сердечной недостаточности, а также могут привести к возникновению инфаркта миокарда, остановке сердца и внезапной смерти. Возникающая тахикардия сначала имеет компенсаторный характер, но в дальнейшем приобретает патологическую, гемодинамически невыгодную направленность и в сочетании с повышенным выбросом катехоламинов значительно увеличивает потребление миокардом кислорода, усугубляя его гипоксию. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала Q-T и продолжительности слабоамплитудных сигналов дистальной части комплекса QRS, что предрасполагает к развитию сердечной аритмии [132; 134; 135]. Возникновение аритмий связано также и с активацией натрий-калиевого насоса, который перемещает ионы калия внутрь клетки и способствует возникновению гипокалиемии.

Длительность БА и наличие частого неконтролируемого дополнительного применения симпатомиметиков приводят к развитию адренергического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности ВНС, что проявляется уменьшением ВСР, а также служит неблагоприятным фактором развития сердечных аритмий [18; 112; 200; 201].

Побочные действия адреномиметиков, связанные с негативным воздействием на сердечно-сосудистую систему и центральную нервную систему, могут привести к кровоизлиянию в мозг, отеку легких, приступу стенокардии, сердечным аритмиям, повреждению сердечной мышцы (миокарда); со стороны ЦНС — к двигательному беспокойству, бессоннице, тревожности [56; 112; 134; 135; 193].

Приступный период БА сопровождается значительным повышением внутригрудного давления, которое, в свою очередь, приводит к повышению систолического давления в легочной артерии и возникновению легочной гипертензии (ЛГ), имеющей транзиторный характер и в межприступном периоде не фиксирующейся. По данным проведенных исследований было выявлено, что у детей с тяжелой БА, ЛГ имеет более стойкий характер, особенно в сочетании с пролапсом митрального клапана и функционирующим овальным окном [9; 26; 73; 95]. В свою очередь, гипокапния, которая возникает в период приступа БА, является причиной повышения тонуса сосудов и развития гипокалиемии, что ведет, как было сказано выше, к развитию аритмий и нарушению фазы реполяризации миокарда на ЭКГ [8; 9; 18].

Сердечный ритм является индикатором реакции организма на различные раздражители внешней и внутренней среды, нейрогуморальных отклонений, возникающих в регулирующих системах, предшествующих гемодинамическим, метаболическим нарушениям, что связано с адаптивной ролью сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Поэтому изменение сердечного ритма является наиболее ранним прогностическим признаком многих заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной и др. систем [8; 18; 139; 150].

### **1.5 Роль бронхиальной астмы в изменении состояния сердечно-сосудистой системы**

Изменения сердечно-сосудистой системы при БА в детском возрасте привлекают внимание многих специалистов, что связано с необходимостью разработки тактики наблюдения и лечения данной группы больных.

Учитывая тесную взаимосвязь сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые рассматриваются как единая кардиореспираторная система, можно говорить о влиянии текущего патологического процесса в бронхо-легочной системе на сердечно-сосудистую, что связано с нарушением газообмена, хронической гипоксией, гемодинамическими нарушениями и ведет к развитию

возможных осложнений, таких как нарушения сердечного ритма и проводимости, носящих функциональный характер, а также легочной гипертензии и легочного сердца у взрослых, о чем свидетельствуют данные литературы [145; 176; 198].

Несмотря на большое количество исследований, в большинстве своем они характеризуют состояние сердечно-сосудистой системы у взрослых больных БА, и являются итогом многолетних изменений на фоне течения основного заболевания и проводимого лечения. Большое внимание уделяется сочетанию БА с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма [110; 113; 125, 168; 212].

Изменения в дыхательных путях обструктивного характера ведут к изменению давления в брюшной полости и грудной клетке, — рост отрицательного внутригрудного давления, увеличение диафрагмального давления со смещением диафрагмы вниз за счет гиперинфляции провоцируют развитие гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), который является коморбидным заболеванием не только с БА, но и с другими заболеваниями, такими как ИБС, АГ, нарушения сердечного ритма. Гиперреактивность бронхов и возникновение бронхиальной обструкции связаны с микроаспирацией кислого желудочного (соляная кислота и пепсин) или доуденального (панкреатические ферменты, желчные кислоты) содержимого при сочетании верхнего рефлюкса (гастроэзофагеального) с нижним (доудено-гастральным). Происходит механическое раздражение слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к выбросу большого количества провоспалительных цитокинов, тахикинина, субстанции P – нейрокинина A, брадикинина и ведет к развитию нейроэндокринного воспаления и бронхоконстрикции. Повышение кислотности нижнего отдела пищевода приводит к раздражению хеморецепторов с формированием ваго-вагального рефлекса: раздражение афферентных рецепторов вагуса – ядро вагуса – эфферентные волокна – повышение реактивности трахеобронхиального дерева – увеличение лабильности мускулатуры бронхов – бронхоспазм [65; 157; 210]. Установлено, что наличие патологического ГЭР у

больных с ИБС сопровождается электрической нестабильностью миокарда, увеличением продолжительности и асинхронностью процессов реполяризации миокарда, снижением показателей variability ритма сердца, которые являются маркерами повышенного риска фатальных желудочковых аритмий [11; 65; 171; 211].

Проведенные исследования показали взаимосвязь кардиальной патологии с течением БА [126]. Сочетание БА с АГ, по данным литературы, в среднем составляет 34,4% случаев, сочетание с ИБС — от 17,1% до 25%, с нарушениями сердечного ритма — от 40% до 90% [67]. Генез такого сочетания до настоящего времени окончательно не решен в связи с общностью некоторых звеньев патогенеза. Нарушение газового гомеостаза приводит к развитию гипоксии и активации симпатoadреналовой системы, уменьшению синтеза NO с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации, а также активации ренин-ангiotензин-альдостероновой системы, что, в свою очередь, приводит к изменению АД, нарушению кислотно-основного и электролитного балансов [173; 174; 209; 220]. На фоне течения БА выделяется большое количество серотонина, простагландины (ПГЕ 2-альфа), катехоламины (норадреналин, адреналин), продукция которых увеличивается во время приступа и сохраняется в течение 10 суток после его купирования. Нереспираторная функция легких выражается в продукции ацетилхолина, брадикинина, серотонина, простагландинов, норадреналина (33% от поступающего в кровь), гистамина, кинина, ферментов для синтеза катехоламинов, в результате чего происходит превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2, осуществляется регуляция свертывающей и фибринолитической систем, системы сурфактанта. В условиях гипоксии нарушается метаболическая функция легких, ведущая к увеличению уровня серотонина и норадреналина в сосудистом русле и оказывающая выраженное действие на гемодинамику [2; 36; 72; 162].

Активация симпатико-адреналовой системы, приводящая к развитию АГ, происходит у больных с БА в результате действия гипоксии на мочевыделительную систему, что приводит к спазму приносящих артериол



почечных клубочков и снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Вследствие ишемии почки усиливается выработка ренина и ангиотензина-II, который, в свою очередь, активирует выработку альдостерона, обладающего вазоконстрикторным действием, задерживающим в организме ионы натрия и воды, что приводит к повышению АД, а усиленный распад брадикинина, обладающего вазодилатирующим действием, приводит к повышению сосудистого сопротивления, что также ведет к повышению АД. В свою очередь, характерное нарушение обмена биологически активных веществ при БА также может играть огромную роль в развитии АГ. В частности, повышенный уровень серотонина, который выявляется уже на ранних стадиях БА, вызывает не только бронхоконстрикцию, но и оказывает слабое вазоконстрикторное действие. В свою очередь, активация симпатoadреналовой системы приводит к развитию дисбаланса вегетативной нервной системы, гипокалиемии, влиянию катехоламинов на автоматизм клеток проводящей системы, накоплению цГМФ и мобилизации внутриклеточного кальция, которая приводит к развитию сердечных аритмий. Наиболее частые нарушения сердечного ритма, зарегистрированные у больных с БА — синусовая тахикардия, желудочковая и предсердная экстрасистолия, предсердная тахикардия, мерцательная аритмия [194; 209].

Увеличение синтеза NO в малых концентрациях при бронхиальной астме, являющееся маркером активности воспаления при данном заболевании, в дыхательных путях носит защитный характер и препятствует развитию бронхоспазма, т.к. является физиологическим регулятором тонуса и просвета дыхательных путей (действие на тучные клетки, миоциты, апоптоз нейтрофилов); в то же время значительное повышение концентрации NO приводит к реакции перекисления липидов клеточных мембран, образованию активных нитрогенов, а также к сдвигу путей метаболизма в сторону повышения продукции пероксинитрита, что приводит к прогрессированию эозинофильного воспаления, повреждению альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов в легких [222]. Основным источником оксида азота является эндотелий сосудов, продуцируемый в ответ на деформацию эндотелиальных клеток под действием протекающей

крови, что, в свою очередь, при усилении кровотока ведет к увеличению его продукции и расширению сосуда (эндотелий-зависимой вазодилатации). Оксид азота является медиатором сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, пищеварительной и мочеполовой систем. На сегодняшний день оксид азота признан достоверным маркером активности воспаления при БА. Наличие сосудистой эндотелиальной дисфункции (ЭД) и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации являются обязательными компонентами практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), легочной гипертензии (ЛГ), хронического легочного сердца (ХЛС). По данным некоторых исследований была выявлена взаимосвязь нарушения функции эндотелия периферических артерий у больных БА и ЭД малого круга кровообращения с высокой частотой развития ИБС и артериальной гипертензии у больных БА, что свидетельствует о ведущей патогенетической роли ЭД в ремоделировании сердечно-сосудистой системы у больных БА [185; 213].

У больных хроническими заболеваниями легких развитие ЛГ практически всегда ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла — ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией медиального слоя, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, фиброэластозом интимы, утолщением адвентиции [43]. Однако ремоделирование легочных артерий встречается не только при далеко зашедших стадиях заболевания, но и на ранних этапах развития данной патологии [Barbera J.A., 2003]. Во время приступа БА наблюдается значительное повышение внутригрудного давления, которое, в свою очередь, приводит к повышению систолического давления в легочной артерии и возникновению легочной гипертензии (ЛГ), которая имеет транзиторный характер и в межприступном периоде не фиксируется. ЛГ у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями носит прекапиллярный характер в ответ на снижение парциального давления кислорода в альвеолярном пространстве. В результате происходит повышение нагрузки давлением на правый желудочек, что приводит к

нарушению скорости и объема диастолического наполнения, исходом которого может быть нарушение диастолической функции левого желудочка. Повышение сосудистого сопротивления в легких у больных с БА могут обуславливать: острая гипоксия при приступах, морфологические изменения в легочной ткани на фоне длительно текущей и рецидивирующей бронхиальной астмы, повышение некоторых видов простагландинов, отрицательное внутригрудное давление, которое ведет к сдавливанию обоих желудочков сердца и увеличивает перегрузку при приступе [54; 92].

По результатам ранее проведенных исследований, повышение уровня вязкости крови неблагоприятно влияет на течение сердечно-сосудистых заболеваний и увеличивает риск их развития. Компенсаторное увеличение эритропоеза и развитие полицитемии с повышением уровня гематокрита, гиперагрегация форменных элементов крови на фоне течения БА и других хронических болезней легких приводят к нарушению микроциркуляции, в том числе в коронарном кровотоке. Гипоксия миокарда, связанная с повышением вязкости крови из-за вторичного эритропоеза, ведет к его электрической нестабильности и развитию аритмий. Так, повышенная вязкость крови характерна для стенокардии, предшествует инфаркту миокарда, влияет на течение ИБС [152].

Особенности обмена веществ в кардиомиоцитах приводят к увеличению чувствительности миокарда к гипоксии. Возрастает активность энергетически невыгодного анаэробного гликолиза, изменяется метаболизм жирных кислот, нарушается бета-окисление, связанное со снижением уровня карнитина. Накопление в клетке продуктов гидролиза АТФ, свободных жирных кислот и их производных (лактата и пирувата), а также восстановленных коферментов приводит к развитию внутриклеточного ацидоза, высвобождению лизосомальных ферментов, ведет к повреждению ультраструктуры митохондрий [186]. Гипоксия и энергодефицит способствуют нарушению ионного баланса и развитию оксидативного стресса: снижению скорости окислительного фосфорилирования, дефициту макроэргов, несостоятельности альтернативных путей образования АТФ, нарушению электролитного баланса и развитию ацидоза, что обуславливает

снижение сократительной способности миокарда и усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также влияет на течение БА [163; 171].

До настоящего времени остаются неизвестными механизмы, определяющие формирование изменений сердечно-сосудистой системы у больных БА. Также нет данных относительно возраста больных и стадии БА, когда появляются первые признаки нарушения гемодинамики.

### **1.6 Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой**

В последнее время отмечена актуальность данной проблемы среди детей, страдающих БА. По результатам исследований, у детей с БА были выявлены, в первую очередь, кардиальные нарушения, которые зависят в наибольшей степени от тяжести и длительности течения основного заболевания [129; 156; 169]. Одной из причин возникновения нарушений является дисбаланс ВНС, влияющей не только на функционирование бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, развитие бронхоспазма, но и на обеспечение их адаптационных механизмов [10; 51]. Хорошо известно, что ВНС находится под контролем ЦНС и является основным регулятором всех физиологических процессов в организме. Многими исследователями показано существенное значение нарушений нервной системы при БА, а само заболевание отнесено к кортиковисцеральным заболеваниям с аллергическими и нейровегетативными реакциями, сопровождающимися выраженными нарушениями ритма дыхания [199].

Доказано участие парасимпатической нервной системы в формировании нейрогенного воспаления дыхательных путей. Отек слизистой оболочки дыхательных путей, гиперплазия подслизистых желез и бокаловидных клеток, гиперпродукция слизи контролируются парасимпатическим отделом ВНС, тонус которой закономерно выше. Выраженное преобладание парасимпатического отдела ВНС совпадает по времени с максимальным ухудшением проходимости

бронхов. Высказывается предположение о большом значении ваготонии в патогенезе гиперреактивности бронхов [71].

Не меньшее влияние симпатический отдел ВНС оказывает на бронхолегочную систему. В легких основную роль в регуляции проходимости бронхов играют  $\beta_2$ -адренорецепторы. Нейромедиатором симпатической нервной системы в легких является норадреналин, который действует на  $\beta_2$ -адренорецепторы, расположенные в мембранах гладкой мускулатуры бронхов, вызывая их расширение. Блокада этих рецепторов сопровождается гиперчувствительностью к гистамину, ацетилхолину и брадикинину. Кроме того, симпатический отдел ВНС принимает участие в регуляции трахеобронхиальной сосудистой сети, выделяя норадреналин и нейропептид У, оказывает спастическое влияние на сосуды, благодаря чему они уменьшают кровенаполнение легких, формируя гипоксию [97].

Различное соотношение активности симпатической и парасимпатической ВНС проявляется не только в локальном воздействии на дыхательную систему, но и в общей регуляции всего организма, которая определяется соотношением эрготропных и трофотропных метаболических процессов. Симпатический отдел ВНС первым реагирует на воздействие экстремальных факторов. Он является главным пусковым механизмом большинства реакций, связанных с обменом веществ в организме. Парасимпатический отдел ВНС является оптимальным регулятором при незначительных, но длительных внешних воздействиях. В норме тонус гладких мышц бронхов регулируется преимущественно парасимпатическими волокнами и меняется под действием афферентных волокон, идущих от рецепторов бронхов и входящих в состав блуждающего нерва. Стимуляция немиелинизированных волокон (афферентных волокон типа С, расположенных в стенке бронхов и альвеол) медиаторами воспаления приводит к высвобождению нейропептидов (например, вещества Р), которые вызывают сужение бронхов, отек слизистой и увеличение секреции слизи [5; 71].

Согласно теории Скупченко В.В. (1985-1990), нейровегетативный статус на уровне организма обеспечивается единством функционирования

парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы, являющихся составной частью фазотонного нейродинамического механизма соматовегетативного регулирования. Нарушение баланса может быть причиной как двигательных, так и вегетативных нарушений, проявляющихся в виде болезней дезадаптации [5]. Как показали проведенные исследования, дети, страдающие БА, имеют преобладание парасимпатического отдела ВНС над симпатическим. Кроме того, выявлено, что с увеличением тяжести БА, на фоне истощения парасимпатической ВНС, происходит активация симпатической ВНС: в свою очередь меняется и вегетативная реактивность. Происходит истощение парасимпатического отдела ВНС и активация симпатического отдела до наступления фазы асимпатикотонии на фоне ее истощения, что свидетельствует о невозможности организма адекватно реагировать на стрессовый фактор и о наступлении фазы декомпенсации в работе ВНС на фоне течения БА [52; 53; 131; 162].

Вегетососудистая дисфункция (ВСД) является состоянием, определяющим нарушение вегетативной регуляции сердца, сосудов, внутренних органов, желез внутренней секреции, связанным с первичными или вторичными отклонениями в структуре и функции центральной и периферической нервной систем. Как правило, в процесс вегетативных нарушений одновременно вовлекаются другие системы (в том числе, дыхательная) [20; 21; 61].

В 1981 г. А.М. Вейн доказал, что при вегетативной дисфункции нарушается медиаторный обмен, возникает гипер- и гипочувствительность периферических и центральных рецепторов. При этом возможно не только развитие различных проявлений дисфункции респираторной системы, но и трансформация вегетативной дистонии в психосоматическое заболевание, в частности, — в бронхиальную астму [19].

У каждого ребенка имеется несколько факторов, способных привести к развитию ВСД. Наследственно-конституциональные особенности деятельности ВНС являются одним из важнейших этиологических и предрасполагающих факторов и подтверждаются семейной отягощенностью по ВСД. По мнению А.М.

Вейна и соавт. (1981), детям передается от родителей тип реагирования ВНС на неспецифический стресс. Отмечено, что у родителей и родственников больных с ваготонией наряду с ее признаками отмечались такие психосоматические заболевания, как бронхиальная астма, нейродермит, различные аллергические проявления [38; 89].

Неблагоприятное течение беременности и родов (быстрые, стремительные, реже — затяжные), является одним из основных причинных и предрасполагающих факторов СВД. Внутриутробная или родовая гипоксия ведет к непосредственному повреждению гипоталамуса и вегетативных центров коры головного мозга, нарушению синтеза ферментов, макроэргических соединений, энергетического обмена. Перенесенная перинатальная гипоксия и развивающееся, как следствие гипоксии, перинатальное повреждение ЦНС оказывают непосредственное влияние не только на течение БА [32], но и приводят впоследствии к нарушению нейровегетативной регуляции сердечного ритма функционального характера, при котором сложно сохранять вегетативное равновесие и уровень компенсации, нередко являющиеся основным фактором, способствующим манифестации аритмий. Клинические проявления кардиоваскулярных нарушений у детей с перинатальной энцефалопатией характеризуются синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы с рождения в виде вегетативно-сосудистой дисфункции, нарушений артериального давления, сердечного ритма и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, дисплазией сердца [10; 48; 106; 107].

Нарушение вегетативной регуляции, как правило, является следствием различной патологии нервной системы. По мнению Н.А. Белоконов, внутричерепная гипертензия, очаги инфекции и другие средовые факторы провоцируют и усугубляют течение наследственно обусловленного вегетативного реагирования при ВСД [10].

Инфекционные заболевания, хронические болезни внутренних органов, хронические очаги инфекции (тонзиллит, риносинусит), играют роль

провоцирующего и причинного фактора в возникновении СВД. Вегетативная дисфункция в этих случаях быстрее возникает и более выражена, особенно при наличии неблагоприятного перинатального периода и наследственной предрасположенности [10; 21; 51]. Заболевания сердечно-сосудистой системы относятся к числу патологий, при которых гипоксические нарушения играют ведущую роль. В самой сердечной мышце резервы кислорода практически отсутствуют, поэтому сокращение притока крови любого происхождения неизбежно сопровождается развитием гипоксии и уменьшением запасов АТФ [158; 195; 215].

ВНС также оказывает непосредственное влияние на работу не только бронхолегочной системы, но и на ССС. Расстройство функции ССС в виде разнообразных клинических проявлений субъективного, объективного и функционального характеров без наличия органических изменений со стороны кардиоваскулярной системы следует относить к вторичным церебральным вегетативным нарушениям. Наиболее часто встречающиеся нарушения со стороны сердца: формирование нарушения ритма сердца (брадикардия, тахикардия, экстрасистолия), изменение артериального давления, синдром электрокардиографических нарушений, пролапс митрального клапана, кардиалгии. Патогенетические механизмы развития кардиоваскулярных нарушений многомерны и выражаются в нарушении церебрального активационного гомеостаза, в нарушении интегративной функции неспецифических систем мозга (синдром дезинтеграции), трофотропных и эрготропных систем, а также роли дисфункции дыхания (гипервентиляционных проявлений). Наиболее часто в основе данных нарушений лежит психовегетативный синдром, особенно для кардиалгий, а нарушения ритма и проводимости в 80-90% случаев имеют нейровегетативный характер.

Многие авторы определяют взаимосвязь СВД с развитием ПМК. Так, при симпатикотонии увеличивается подвижность стенок левого желудочка и межжелудочковой перегородки, которая приводит к сближению папиллярных мышц и створок митрального клапана в систолу, что в конечном итоге приводит к



формированию ПМК. При ваготонии пролабирование створок клапана может возникнуть из-за увеличения интервала между сокращением левого предсердия и левого желудочка. При ПМК у детей в возрасте 3-15 лет характерно преобладание исходной симпатикотонии и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности [4; 18; 19; 21].

Изменение гемодинамики и микроциркуляции, по данным проведенных исследований, у детей с БА коррелируется с тяжестью течения бронхолегочного процесса [16; 64; 123; 188; 187]. При исследовании показателей гемодинамики и состояния кровеносных капилляров, капиллярного кровообращения с одновременным исследованием кислотно-щелочного равновесия, 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах у детей, больных бронхиальной астмой, были выявлены нарушения центрального звена кровообращения (уменьшение ударного и минутного объемов сердца, объемной скорости выброса крови, мощности сердечных сокращений), легочной гемодинамики (снижение сократительной способности правого желудочка, объемных и скоростных показателей легочного кровотока с параллельным увеличением сосудистого тонуса и общего легочного сопротивления) и микроциркуляторного русла (от функциональных до появления сладж-феномена и уменьшения количества функционирующих капилляров, а также морфологических изменений в микрососудах с развитием капилляротрофической недостаточности) [35; 36; 64; 102; 177].

В литературе имеются данные о сочетании БА с дисплазией (ДСТ), ее кардиальных проявлениях и их влиянии на течение и прогноз заболевания [1; 37; 88]. Наиболее значимыми в отношении риска развития осложнений ДСТ являются открытое овальное окно со сбросом крови на уровне предсердий, аневризмы перегородок сердца, множественные аномально расположенные трабекулы и хорды в ЛЖ, пролапс клапанов и аномалии ПП вследствие возможного развития нарушений ритма сердца и проводимости [9; 34; 184; 205]. У детей с БА, помимо аномально расположенных хорд и трабекул, отмечается высокая частота встречаемости пролапса митрального и трикуспидального клапанов,

сопровождающаяся явлениями регургитации, изменениями показателей контрактильности миокарда и объемных параметров сердца [24; 90; 203].

Согласно определению С.Ф. Гнусаева [29] малые аномалии развития сердца (МАРС) — это гемодинамически малозначимые анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функций ССС. В основном, в структуре малых аномалий сердца разными авторами описаны различные анатомо-топографические варианты аномальных хорд левого желудочка сердца. Чаще встречаются верхушечные (апикальные) хорды и сочетание срединно-апикальных и апикальных хорд левого желудочка. Данные топографические варианты являются гемодинамически и аритмологически благоприятными. Аномальные хорды левого желудочка: поперечно-срединные, базально-срединные, диагональные хорды и их сочетание — множественные аномальные хорды, прежде всего, являются одним из маркеров диспластического синдрома или синдрома малых аномалий развития сердца [34; 57; 58; 90]. Однако, показано, что данные топографические варианты у взрослых и детей старшего возраста способны изменять геометрические и морфометрические показатели левых камер сердца, вызывая их ремоделирование: формирование нарушения диастолического наполнения, систолическое утолщение стенок в местах прикрепления хорд, затем их гипертрофию, развитие диастолической, затем систолической дисфункций левого желудочка, создание динамической обструкции выходного тракта левого желудочка, что усугубляет дилатацию левого желудочка и создает морфологическую основу для реализации пароксизмальных нарушений сердечного ритма [29].

Также отмечена высокая частота МАРС у детей с СВД. По данным литературы, СВД при недифференцированной форме ДСТ отмечается у 78% пациентов с СВД [34]. В формировании этих нарушений имеют значение генетические факторы, лежащие в основе нарушения биохимизма обменных процессов в соединительной ткани и формировании морфологических субстратов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез, симпатико-адреналовой системы [57]. В последнее десятилетие особое внимание

уделяют аритмиям, развивающимся на фоне МАРС. Некоторые авторы относят синдром ранней реполяризации желудочков к одному из кардиальных признаков ДСТ, так как он часто сочетается с ПМК и аномальными хордами в полости левого желудочка [149; 216].

Таким образом, на основании приведенных литературных публикаций мы заключили, что БА у взрослых часто сочетается с другими коморбидными заболеваниями, имеющими общность некоторых звеньев патогенеза (развитие гипоксической гипоксемии, легочная гипертензия, нарушение легочной и сердечной микроциркуляции, развитие системного воспаления, дисфункция вегетативной нервной системы и т.д.) и связанными с тяжестью течения БА, предпосылки которых, скорее всего, формируются в детском возрасте. Изменения ССС на фоне течения БА регистрируются уже в детском возрасте и имеют в большинстве функциональный характер. В свою очередь, течение бронхолегочного процесса и изменения со стороны ССС зависят от выраженности дисфункции нейровегетативной регуляции и от способности организма адаптироваться в условиях «напряжения».

Учитывая наличие данных изменений со стороны ССС, их взаимосвязь с ВНС и основным патологическим процессом в бронхолегочной системе, была определена цель нашего исследования.

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

С 2014 г. по 2018 г. нами проведено сплошное проспективное исследование 187 детей, страдающих БА различной степени тяжести, в возрасте от 7 до 12 лет. Диагноз верифицировался на основании критериев Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013 г.). Объем базисной терапии определялся в соответствии с тяжестью БА.

Исследование выполнялось на базе Городского детского кардиоревматологического центра при МАУ ДГКБ № 11, соматического отделения старшего возраста МАУ ДГКБ № 11 (гл. врач — А.С. Соколова), МАОУ СОШ № 121 г. Екатеринбурга.

Критериями включения в исследование стали:

- дети от 6 лет 11 мес. 30 дней до 11 лет 11 мес. 30 дней, страдающие БА различной степени тяжести и уровнем контроля;
- наблюдение у пульмонолога;
- отсутствие наблюдения и лечения у кардиолога.

Критерии исключения из исследования:

- дети старше 11 лет 11 мес. 30 дней и младше 6 лет 11 мес. 30 дней;
- врожденные пороки сердца, инфекционные поражения сердца, кардиомиопатия, наследственные заболевания, генетическая патология;
- инфекционные заболевания и врожденные пороки бронхолегочной системы.

Проведение данного исследования одобрено на заседании локального этического комитета (протокол № 3 от 09.04.2014 г.). Родители детей были информированы о порядке проведения исследования (выдана информация об исследовании). Все участники подписали письменное информированное согласие.

Исследование проводили в 3 этапа:

1. На первом этапе нами проведено одномоментное исследование состояния сердечно-сосудистой системы. Набор материала осуществляли сплошным

методом. В ходе исследования детей разделили на основную и контрольную подгруппы. В основную группу вошли 95 детей, которых, в зависимости от тяжести БА, распределили на подгруппы:

- с легкой БА — 23 (24,2%) ребенка;
- со среднетяжелой БА — 44 (46,3%) ребенка;
- с тяжелой БА — 28 (29,5%) детей.

В зависимости от уровня контроля:

- контролируемая БА — 29 (30,5%) детей;
- неконтролируемая БА — 66 (69,5%) детей.

Контрольную группу составили 23 ребенка с I и II группами здоровья.

2. На втором этапе исследования была разработана математическая модель прогноза развития кардиоваскулярных нарушений у детей с БА в основной группе наблюдения. По результатам применения математической модели выделены 3 подгруппы больных:

- с низким риском кардиоваскулярных нарушений ( $n = 26$ );
- со средним риском кардиоваскулярных нарушений ( $n = 37$ );
- с высоким риском кардиоваскулярных нарушений ( $n = 32$ ).

3. На третьем этапе совместно с врачом-кардиологом проведено проспективное когортное исследование состояния сердечно-сосудистой системы на фоне лечебно-профилактических мероприятий у детей с БА.

Основную группу ( $n = 69$ ) составили больные БА:

- со средним риском кардиоваскулярных нарушений ( $n = 37$ );
- с высоким риском кардиоваскулярных нарушений ( $n = 32$ ).

Подгруппа детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений в соответствии с тяжестью БА состояла:

- легкая БА — 1 (2,7%) ребенок;
- среднетяжелая БА — 28 (75,7%) детей;
- тяжелая БА — 8 (21,6%) детей.

Подгруппа детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений состояла:

- среднетяжелая БА — 12 (37,5%) детей;
- тяжелая БА — 20 (62,5%) детей.

Группу сравнения составили дети с БА, не получавшие коррекционных мероприятий:

- со средним риском сердечно-сосудистых нарушений (n =41);
- высоким риском развития сердечно-сосудистых нарушений (n =28).

Набор детей осуществлялся сплошным методом, анамнестические и клиническо-функциональные показатели были сопоставимы с основной группой больных.

Подгруппу детей со средним риском сердечно-сосудистых нарушений составили:

- легкая БА — 3 (7,3%) ребенка;
- среднетяжелая БА – 30 (73,2%) детей;
- тяжелая БА — 8 (19,5%) детей.

Подгруппу детей с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений составили:

- среднетяжелая БА — 15 (53,6%) детей;
- тяжелая БА — 13 (46,4%) детей.

Пересмотр базисной терапии проводился у детей на третьем этапе исследования в зависимости от тяжести БА и уровня контроля над ней в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013 г.).

Всем детям проводился комплекс лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России (2013 г.), включающий в себя нейрометаболические препараты, улучшающие кровообращение (в том числе, периферическую микроциркуляцию) и метаболические процессы нервной системы (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), препараты магния (магния оротат, магния лактат дегидрат), энерготропные препараты (левокарнитин); давались рекомендации по нормализации режима дня [200; 201].

Курс лечения составил 1 мес. 3 раза в год.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Сплошное когортное проспективное исследование

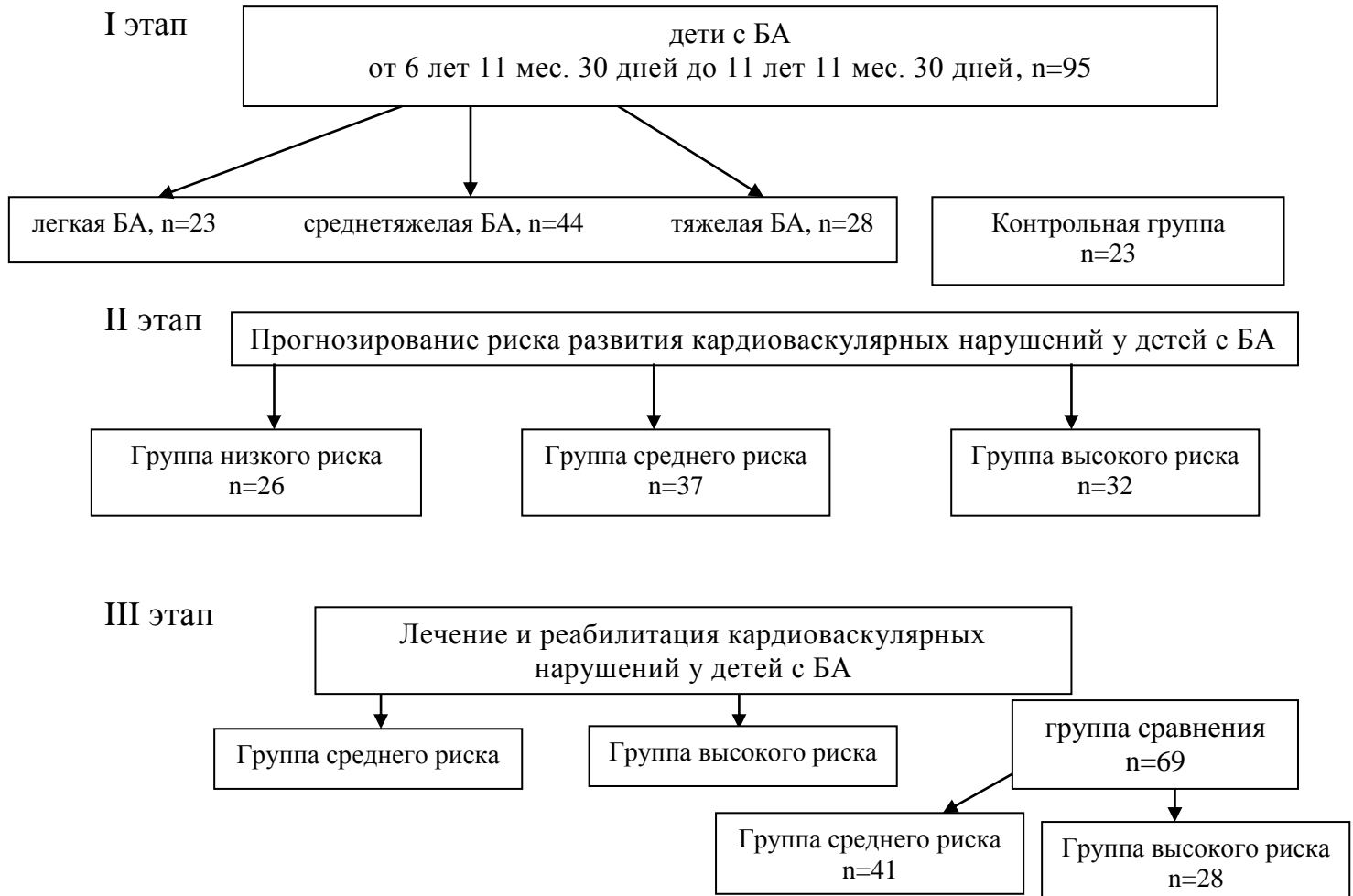


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Ретроспективный анализ анамнестических данных проводился с использованием разработанной формализованной карты и карты индивидуального развития ребенка (форма 112/у) с акцентом на следующие анамнестические и клинические данные:

- аллергические заболевания по линии матери и отца;
- заболевания сердечно-сосудистой патологии у родителей;
- течение беременности и родов у матери;

- наличие очагов хронической инфекции, перенесенные острые заболевания, производственные вредности, вредные привычки;
- антропометрические данные при рождении;
- характер вскармливания до года;
- наличие и характер аллергии;
- сопутствующие соматические заболевания;
- обструктивный синдром (в каком возрасте впервые возник, частота повторных эпизодов);
- возраст дебюта БА, стаж заболевания;
- изменение тяжести течения БА с возрастом;
- частота обострений БА в год с указанием частоты госпитализаций;
- характер базисной терапии: с какого возраста назначена, как изменялась с течением заболевания;
- кратность и частота применения КДБА;
- жилищно-бытовые условия: квартира, комната в коммунальной квартире, дом, общежитие, количество проживающих и наличие вредных привычек в семье, характер жилья (сухое, наличие сырости, этажность; наличие ковров, домашних животных).

В стандарты обследования больных с БА входит исследование респираторной функции легких (GINA – 2014) [161]. Состояние функции внешнего дыхания определялось на спироанализаторе MasterScreen PFT ST – 250R. Проводился анализ следующих показателей: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), форсированного экспираторного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), состояния проходимости на уровне бронхов крупного, среднего и мелкого калибров (МОС25, МОС 50, МОС 75), соотношения ОФВ1/ ФЖЕЛ (модифицированный индекс Тиффно). Оценка результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2014 г.) с учетом возрастных и антропометрических показателей наблюдаемых детей [96].



Контроль над течением БА осуществляли путем проведения пикфлоуметрии — метода определения пиковой скорости выдоха (ПСВ) или пикового экспираторного потока (PEF, л/мин.) — с помощью индивидуального пикфлоуметра, ежедневно дважды в сутки с регистрацией и оценкой показателей в зависимости от пола, возраста и роста по таблицам (Godfrey S., Kamburoff Pl. Et al, 1970 г. и Polger G., Promedhat V., 1971 г.) [88].

В соответствии с данными ВОЗ, в основе критериев оценки физического развития детей лежит модифицированный метод сигмальных отклонений. Коэффициент стандартного отклонения (SDS — standard deviation score или Z-score) — показатель, характеризующий разницу между медианой и индивидуальными данными ребенка. Диагноз ожирения определяется при ИМТ,  $+2,0$  SDS и более (выше 95-го перцентилья), избыточная масса тела при значениях SDS от  $+1,0$  до  $+2,0$  (85-95 перцентилья), низкая масса тела регистрируется при снижении ИМТ ниже —  $2$  SDS [107]. Гармоничность физического развития (разность коридоров показателей относительно роста) оценивали по региональным оценочным таблицам [46].

Исходный вегетативный тонус и клиническое состояние ВНС определяли в соответствии с рекомендациями Н.А. Белоконь (1987) с помощью оценочных таблиц А.В. Вейна (2000 г.), которые включают в себя вопросник для выявления признаков вегетативных нарушений, заполняемый родителями (тест 1) и схему обследования, заполняемую врачом (тест 2). Оценку результатов проводили по балльной шкале. Сумма баллов, превышающая 15 по результатам теста 1, может свидетельствовать о наличии синдрома вегетативных дисфункций. По результатам теста 2 можно констатировать наличие клинических проявлений вегетативных расстройств при сумме баллов, превышающей 25 [10; 19].

Мониторинг АД проводили методом Короткова. Измерение АД осуществляли после 5-минутного отдыха, трехкратно с интервалом в 5 минут с использованием возрастных манжет и с подсчетом среднего значения из 3-х измерений. Полученные результаты оценивали в соответствии с рекомендациями Национального института сердца, легких и крови (США) и Ассоциации детских

кардиологов России второго пересмотра (2009 г.) с учетом пола, возраста и роста [28]. Нормальным уровнем артериального давления у детей считается значение систолического и диастолического АД меньше 90 перцентилей для соответствующего возраста, пола и роста. Для обозначения уровня систолического или диастолического АД, находящегося в диапазоне от 90 до 95 перцентилей, введено понятие «высокое нормальное АД». За артериальную гипертензию принимали значения АД, превышающие 95 перцентилей [10; 55].

Артериальная гипотензия в международных исследованиях трактуется как эссенциальная (первичная) или гипотоническая болезнь. Первичная артериальная гипотензия подразумевает снижение АД систолического и (или) диастолического ниже 5 перцентилей возрастной нормы, ведущим патогенетическим фактором которой является дисфункция вегетативной нервной системы (повышение тонуса парасимпатической системы и снижение симпатической нервной системы) [10].

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводили пробы с дозированной физической нагрузкой, которые позволяют судить об адекватности реакции сердечно-сосудистой системы на каждую из них. Нами была применена проба Н.А. Шалкова, как наиболее доступная для проведения в условиях амбулаторно-поликлинической службы. До проведения пробы у ребенка определяли ЧСС в положении стоя. Затем ребенок выполнял 20 глубоких приседаний в течение 30 сек., и вновь проводили измерение ЧСС на 1 и 5 мин. Удовлетворительной реакцией на физическую нагрузку считается возвращение показателей к норме через 3–5 мин. и учащение пульса не более чем на 25% от исходного. Патологической реакцией считается учащение ЧСС более чем на 25%, при этом показатели не возвращаются к исходным через 3-5 мин. [80].

Наряду с динамическим осмотром больных нами были проведены инструментальные методы исследования, направленные на изучение состояния сердечно-сосудистой системы.

Электрокардиография проводилась по стандартной методике в 12 отведениях 3-канальным электрокардиографом «Кардиовит АТ 1» (SCHILLER) в

положении лежа, в ортоположении и дополнительной пробой с физической нагрузкой (10 приседаний). Исследование проводили при температуре воздуха +18 – +22°C через 1–1,5 часа после приема пищи [24].

Эхокардиографию (ЭХО-КГ) проводили аппаратом Simens Sonoline «GL – 450» (Германия) в режиме реального времени датчиком на 5 МГц в М– и В–режимах. Определяли наличие структурных изменений сердца хордального и клапанного аппаратов, а также объемные показатели работы сердца: конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) и объемы (КДО и КСО) левого желудочка, скорость легочного (СЛК) и аортального кровотоков (САК), фракцию изгнания (ФИ), фракцию циркулярного укорочения волокон (ФУ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП). Полученные результаты оценивали по нормативным показателям для детей исследуемой возрастной группы.

Используя полученные данные вычисляли сердечный индекс ( $СИ = M_o(л) / S_{\text{тела}} (м^2)$ ).

Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли для выявления структурных изменений сердца по формуле Teicholz и соавторы [24]:

$$ММЛЖ = 1,05 \times ((7 \times (КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП)^3) / (2,4 + КДР + ТЗСЛЖ + ТМЖП) - ((7 \times КДР^3) / (2,4 + КДР)))$$

Индекс массы миокарда левого желудочка определяли как отношение ММЛЖ (г)/площадь поверхности тела ( $м^2$ ) (ИММЛЖ ( $г/м^2$ ) = ММЛЖ/площадь поверхности тела). Кроме того, ММЛЖ индексировали к росту (м), возведенному в степень 2,7 (ИММЛЖ/2,7). Нормативные показатели ИММЛЖ определяли по центильным таблицам в соответствии с полом и возрастом [114].

Относительную толщину стенок левого желудочка рассчитывали (ОТС) ЛЖ (у.ед) по методу P. Verdecchia (1994 г.):

$$ОТС \text{ ЛЖ} = (МЖП + ЗСЛЖ) / КДР$$

Индекс «объем/масса» (ИОТ) ( $мл/г$ ) =  $КДО / ММЛЖ$ . Нормальным показателем считали 0,75 – 1,1  $мл/г$ .

Тип центральной гемодинамики определялся соотношением СИ к площади поверхности тела в квадратных метрах. По результатам полученных данных выделяли 3 типа центральной гемодинамики, согласно критериям В.Ш. Зардалишвили (1983) [101; 102]:

- 1) эукинетический ( $СИ = 3,1 - 4,6 \text{ л/м}^2$ ) — соответствующий норме;
- 2) гиперкинетический ( $СИ > 4,6 \text{ л/м}^2$ ) — свидетельствующий о напряженном состоянии сердечно-сосудистой системы и достаточных компенсаторных возможностях;
- 3) гипокинетический ( $СИ < 3,1 \text{ л/м}^2$ ) — свидетельствующий о снижении компенсаторных возможностей или декомпенсации состояния сердечно-сосудистой системы.

Кардиоинтервалографию (КИГ) проводили электронным блоком «КАД- 03» 12-канальным (ЭКГ, КИГ) по стандартной методике (метод Р.М. Баевского) в положениях лежа и стоя [4; 24]. Определяли следующие показатели: средняя ЧССЖ; средняя продолжительность интервала RR; мода ( $M_0$ ) — наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризующее гуморальный канал регуляции и уровень функционирования системы; амплитуда моды ( $AM_0$ ) — число значений интервалов, соответствующих  $M_0$ , выраженное в процентах к общему числу кардиоциклов массива, и определяющее состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНР); вариационный размах ( $\Delta X$ ) — разница между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R – R в данном массиве кардиоциклов, отражающая уровень активности парасимпатического звена ВНР; вегетативный показатель ритма (ВПР):

$$ВПР = 1/M_0 \cdot \Delta X. \quad (1)$$

Отношение  $AM_0/\Delta X$  характеризует баланс для симпатических и парасимпатических влияний на сердце; отношение  $AM_0/M_0$  указывает на реализующий путь центрального стимулирования (нервный или гуморальный); индекс напряжения (ИН) (выражается в %) информирует о степени напряжения

компенсаторных механизмов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции ритма сердца:

$$\text{ИН} = A_{\text{мо}}/2 \cdot M_0 \cdot \Delta X. \quad (2)$$

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) оценивается следующим образом: эйтония (сбалансированное состояние регуляторных систем ВНС) характеризуется ИН, равным 30-90 усл. ед.; ваготония — ИН меньше 30 усл. ед.; симпатикотония с умеренным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) — ИН от 90 с использованием компьютерной программы КАД 03 [4].

Комплекс диагностических мероприятий сердечно-сосудистой системы включал: проведение пробы с дозированной физической нагрузкой (проба Н.А. Шалкова) — 1 раз в 3 мес., стандартной ЭКГ, КИГ, ЭХО – КГ — 1 раз в 6 мес.

Общее количество проведенных исследований представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Общее количество проведенных исследований

Методы исследования	Количество исследований	
	Аппараты, тест системы, производители	количество
Объективные методы		
Клинический осмотр		472
Измерение АД на руках		996
Проба с дозированной физической нагрузкой		472
Клиническая оценка состояния ВНС	Оценочные таблицы А.В. Вейна (2000г.)	472
Инструментальные методы		
Электрокардиография (ЭКГ)	3-канальным электрокардиографом «Кардиовит АТ 1» (SCHILLER)	377
Спирография	спироанализатором MasterScreen PFT ST – 250R	309
ЭХО-кардиография (ЭХО-КГ)	Simens Sonoline «GL – 450»	377
Кардиоинтервалограмма (КИГ)	электронным блоком «КАД- 03» 12-тиканальный (ЭКГ, КИГ)	377
Итого		3852

Статистическая обработка данных нами проведена на персональном компьютере с использованием программы описательной статистики Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica, версия 6.0. Обработка полученных данных проводилась по критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), стандартного отклонения (G), ошибки средней величины (m). Значимость различий определяли по параметрическим критериям проверки гипотез о средних величинах и дисперсиях t-критериев Стьюдента, в случае малой численности — вариант с применением критерия Фишера с вычислением достоверности p.

Вероятность ошибки цифровых данных закладывалась в пределах 1 и 5%, что соответствует пределам, принятым для медико-биологических исследований. Для количественного описания тесноты связи исследуемых признаков и сравнения групп по частоте выявления определенного фактора риска использовали вычисление ОШ (Odds ratio).

Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат).

Для определения корреляционной зависимости между двумя случайными величинами вычисляли коэффициент корреляции Пирсона (r). Для определения прогноза вероятности развития риска сердечно-сосудистых нарушений методом пошаговой линейной регрессии с помощью пакета анализа Statistica 6.0 получена формула с уровнем достоверности (p = 0,0001) и коэффициентом множественной корреляции R = 0,92.

Независимые переменные определяли по данным клинико-инструментальных исследований (18 показателей) методом дискриминантного и корреляционного анализа с достоверным уровнем различия (p < 0,05).

### Глава 3.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

### 3.1 Клинико-anamnestические особенности и результаты физикального обследования больных с бронхиальной астмой

Под наблюдением находилось 95 детей в возрасте 7-12 лет, страдающих БА различной степени тяжести. Средний возраст детей составил  $10,2 \pm 1,66$  года. Все дети родились и проживали в г. Екатеринбурге или Свердловской области.

Доношенными родились 82 ребенка (86,7%), недоношенными гестационного возраста 35-36 нед. — 10 (13,7%) детей. Наблюдались 68 (71,5%) мальчиков и 27 (28,5%) девочек, что соответствует эпидемиологическим данным, приведенным в литературе [59; 161].

Известно, что бронхиальная астма является мультифакторным хроническим аллергическим заболеванием, поражающим бронхолегочную систему. Проведенными генетическими исследованиями доказана роль наследственной предрасположенности, которая определяется воздействием факторов окружающей среды, приводя к фенотипической реализации генотипа.

Среди факторов, играющих роль в развитии заболевания, наиболее значимые: наличие атопии, гиперактивность дыхательных путей, аллергены, инфекции (преимущественно вирусные), ожирение, питание, социально-экономический статус семьи и факторы антенатального и перинатального периода. Непосредственное участие в регуляции тонуса бронхиального дерева, в развитии и поддержании симптомов астмы принимает нервная система. Центральная нервная система влияет на работу системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, а также на нервную регуляцию работы органов иммунной системы, а вегетативная регуляция осуществляется адренергическим,

холинергическим и пептидэргическим отделами, имея вторичный механизм участия в воспалительном процессе. Тесная взаимосвязь дыхательной и сердечно-сосудистой систем в патологическом процессе, развивающемся при БА, приводит к нарушениям со стороны последней.

В связи с этим нами проанализировано наличие факторов риска развития БА и данных физикального обследования нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных.

Определяя наследственную предрасположенность, мы проанализировали состояние здоровья матерей наблюдаемых больных БА (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что количество практически здоровых матерей как в основной, так и в контрольной группах достоверно не различалось, однако структура экстрагенитальной патологии у женщин оказалась разной. В структуре заболеваний матерей детей, страдающих БА, доминирующее положение занимали болезни органов дыхания (в том числе БА, хронический бронхит, аллергический ринит) (76,84%,  $n=72$ ,  $p=0,001$ ), органов кровообращения (артериальная гипертензия, нарушение сердечного ритма, миокардиодистрофия) — (48,4%,  $n=46$ ,  $p=0,021$ ) и аллергические заболевания (дерматит, крапивница) — 47,4% ( $n=45$ ,  $p<0,05$ ). Наиболее часто спектр выявленной патологии встречался у матерей, дети которых страдают среднетяжелой БА и тяжелой БА, в меньшей степени — с легкой БА. У матерей контрольной группы зафиксированы артериальная гипертензия и гипотензия (21,7%,  $n=5$ ,  $p=0,021$ ), а также болезни органов пищеварения (30,4%,  $n=7$ ,  $p=0,025$ ). Обращает на себя внимание, что с одинаковой частотой в трети случаев у матерей обеих групп регистрировались НЦД (23,15%,  $n=22$  — в основной группе, 30,4%,  $n=7$ ,  $p>0,05$  — в контрольной).

При анализе состояния здоровья отцов наблюдаемых больных были получены данные, представленные в таблице 3.



Таблица 2 — Состояние здоровья у матерей наблюдаемых больных с бронхиальной астмой

Класс болезней по МКБ -10	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Класс IV. Болезни эндокринной системы: – патология щитовидной железы – ожирение	2	8,7	1 2	2,3 4,5	- -	- -	1 -	4,3 -	P>0,05
Класс VI. Болезни нервной системы: – нейроциркуляторная дистония (НЦД)	4	17,4	15	34,1	3	10,7	7	30,4	P>0,05
Класс VII. Болезни глаз: – миопия, гиперметропия	2	8,69	-	-	2	7,1	2	8,6	P>0,05
Класс IX. Болезни системы кровообращения: – артериальная гипертензия	4	17,4	12	27,3	6	21,4	1	4,3	P <sub>2-4</sub> <0,05
– артериальная гипотензия	2	8,7	4	9,1	2	7,1	4	17,3	>0,05
– нарушения сердечного ритма	-	-	6	13,6	4	14,3	-	-	P <sub>3-4</sub> <0,04
– миокардиодистрофия	2	8,7	2	4,5	2	7,1	-	-	-
Класс X. Болезни органов дыхания: – бронхиальная астма	6	26,1	17	38,6	5	17,8	1	4,3	P <sub>2-4</sub> <0,005
– хронический бронхит	4	17,4	3	6,8	3	10,7	1	4,3	>0,05
– хронический тонзиллит	4	17,4	5	11,4	7	25,0	-	-	>0,05
– поллиноз	6	26,0	10	22,7	9	32,1	-	-	P <sub>2-4</sub> <0,01

Продолжение таблицы 2

– хронический синусит	2	8,7	4	9,1	5	17,8	-	-	$P_{3-4} < 0,02$
Класс XI. Болезни органов пищеварения	-	-	5	11,4	1	3,6	7	30,4	$P_{4-3} < 0,03$
Класс XII. Болезни кожи:									
– атопический дерматит	9	39,1	18	40,9	13	46,4	-	-	$P_{2-4} < 0,004$ $P_{3-4} < 0,001$
– крапивница	1	4,3	2	4,54	2	7,1	-	-	$> 0,05$
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (ревматоидный артрит)	-	-	2	4,54	-	-	-	-	$P > 0,05$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: пиелонефрит, МКБ	8	34,8	7	15,9	5	17,8	5	21,7	$P > 0,05$
Практически здорова	5	21,7	9	20,5	4	14,3	6	26,1	$P > 0,05$

Прим.: \* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одной женщины.

Таблица 3 — Структура хронических заболеваний у отцов обследуемых детей

Класс болезней по МКБ -10	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Класс IV. Болезни эндокринной системы	1	4,3	-	-	3	10,7	-	-	P>0,05
Класс VI . Болезни нервной системы: – нейроциркуляторная дистония	2	8,7	4	9,1	1	3,6	-	-	P>0,05
Класс VII. Болезни глаз	1	4,3	-	-	2	7,1	-	-	P>0,05
Класс IX.Болезни системы кровообращения: – артериальная гипертензия	5	21,7	15	34,1	7	25,0	2	8,7	P <sub>2-4</sub> <0,02
Класс X. Болезни органов дыхания: – бронхиальная астма	2	8,7	5	11,4	13	46,4	-	-	P <sub>1-3</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,001
– хронический бронхит	9	39,1	12	27,3	14	50,0	-	-	P <sub>2-3,2-4</sub> <0,006 P <sub>3:4</sub> <0,001
– аллергический ринит	2	8,7	5	11,4	5	17,8	-	-	P <sub>3-4</sub> <0,05
Класс XI.Болезни органов пищеварения	4	17,4	6	13,6	3	10,7	-	-	>0,05
Класс XII. Болезни кожи: – атопический дерматит	4	17,4	12	27,3	5	17,8	-	-	P <sub>2-4</sub> <0,006 P <sub>3-4</sub> <0,02
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: – пиелонефрит	2	8,7	1	2,3	3	10,7	1	4,3	P>0,05
Не обследован в связи с отсутствием жалоб	11	47,3	28	63,6	12	42,9	-	-	P>0,05

Прим.: \* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний.

Из таблицы 3 следует, что у отцов наблюдаемых больных, как и у матерей, с наибольшей частотой регистрировались болезни органов дыхания (70,5%, n=6, p<0,001), кровообращения (28,4%, n=27, p<0,05), аллергические заболевания кожи (24,2%, n=23, p<0,01). Одинаково часто выявленными заболеваниями страдали отцы детей со среднетяжелой и тяжелой БА, в сравнении с отцами детей, страдающими легкой БА. В единичных наблюдениях регистрировались заболевания органов кровообращения и НЦД.

Таким образом, наблюдаемые нами дети имели наследственную отягощенность по болезням органов дыхания, кровообращения, нервной системы, atopическим заболеваниям как со стороны матери, так и со стороны отца.

Нами была проанализирована зависимость тяжести течения БА у наблюдаемых детей в сопоставлении с наличием у обоих родителей БА с хроническими коморбидными заболеваниями (табл. 4).

Таблица 4 — Тяжесть течения БА у детей в соотношении с хроническими коморбидными заболеваниями у обоих родителей

Класс болезней	Легкая БА, n=23		Средне- тяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		P
	1		2		3		
	n	%	n	%	n	%	
Бронхиальная астма и atopический дерматит	2	8,7	9	20,5	2	14,3	$P_{2-3}<0,03$
Бронхиальная астма и болезни системы кровообращения	-	-	2	4,5	6	21,4	$P_{3-1}<0,01$ $P_{3-2}<0,02$
Бронхиальная астма и заболевания нервной системы	-	-	5	11,4	10	35,7	$P_{3-2}<0,01$
Бронхиальная астма и ринит (аллергический, неаллергический)	-	-	3	6,8	3	10,7	$P>0,05$
Бронхиальная астма и хронический бронхит	-	-	2	4,5	3	10,7	$P>0,05$
Бронхиальная астма и заболевания органов пищеварения	-	-	4	9,1	6	21,4	$P>0,05$
Бронхиальная астма у обоих родителей	1	4,3	2	4,5	6	21,4	$P_{3-2}<0,02$

Полученные данные свидетельствуют, что при наличии в семье у родителей сочетания БА с коморбидными заболеваниями, течение БА у детей этих родителей тяжелое. Так, у детей с тяжелой БА в семье достоверно чаще регистрируется наличие у обоих родителей БА ((21,4%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=6,0 95% ДИ 0,66-54,041)) и сочетание БА с заболеваниями нервной системы (НЦД) ((35,7%,  $p < 0,02$ ); (ОШ=12,78 95% ДИ 1,49-109,3)) и болезнями органов кровообращения ((21,4%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=6,27 95% ДИ 0,69-56,4)). У детей со среднетяжелой БА наиболее часто встречается сочетание БА и атопического дерматита (20,5%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=2,7 95% ДИ 0,53-13,7). Родители детей с легкой БА в единичных случаях имели в семье заболевания органов дыхания и аллергические заболевания кожи.

По данным литературы [168; 195], соматические заболевания матери препятствуют нормальному течению беременности, вызывая нарушения маточно-плацентарного кровообращения и функционирования системы мать–плацента–плод–новорожденный, что приводит к формированию гипоксии плода. Рядом авторов показано, что даже кратковременная гипоксия в перинатальном периоде может привести к развитию тяжелых патологических состояний со стороны кардиоваскулярной системы, — таким как персистирование фетальной циркуляции, легочная гипертензия, нарушение сердечного ритма и проводимости [73; 95]. Осложненное течение гестационного периода также способствует повышению проницаемости плацентарного барьера для антигенов любого происхождения (инфекционных, пищевых, лекарственных и т.д.), что повышает вероятность внутриутробной сенсibilизации плода и повреждению иммунной системы [57]. Последнее может увеличивать риск формирования БА у детей.

Нами проанализированы особенности течения беременности у матерей наблюдаемых больных (табл. 5).

Таблица 5 — Клинические особенности течения беременности у матерей  
наблюдаемых детей

Наименование признака	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		БА тяжелая, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Преэклампсия	13	56,5	29	65,9	19	67,8	7	30,4	$P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,03$
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	13	56,5	32	72,7	7	25,0	5	21,7	$P_{1-4}<0,03$ $P_{2-4,2-3}<0,001$ $P_{1-3}<0,04$
Угроза прерывания беременности	9	39,1	24	54,5	13	46,4	5	21,7	$P_{2-4}<0,02$
Анемия	8	34,7	17	38,6	11	39,2	6	26,0	$P>0,05$
ОРЗ в период беременности	4	17,3	12	27,2	5	17,8	-	-	$P>0,05$
Урогенитальные инфекции	12	52,1	5	11,3	5	17,8	3	13,0	$P>0,05$
Беременность протекала без особенностей	-	-	3	6,8	-	-	2	8,6	$P>0,05$

Прим.: \* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одной женщины.

Приведенные в таблице 5 данные свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства матерей течение беременности было неблагоприятным, независимо от тяжести течения БА у детей. Наиболее частыми осложнениями гестационного периода в сравнении с течением беременности матерей из контрольной группы были преэклампсия ((64,1%, n=61); (ОШ=6,1 95% ДИ 2,06-17,99)), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) ((54,7%, n=52); (ОШ=4,11 95% ДИ 1,4-12,05)), угроза прерывания беременности ((83,2%, n=79) (ОШ=3,19 95% ДИ 1,08-9,35)). ХФПН (72,7%,  $p<0,001$ ) и угроза прерывания беременности (54,5%,  $p<0,03$ ) встречались чаще у матерей со среднетяжелой БА, преэклампсия — в равной степени, независимо от течения БА.

В контрольной группе течение беременности было более благоприятным. Достоверно реже беременность сопровождалась преэклампсией, ХФПН и угрозой невынашивания ( $p < 0,05$ ).

При анализе течения родов установлено, что у 75 матерей (78,9%) беременность завершилась самостоятельными срочными родами, у 26 женщин (27,4%) — операцией «кесарево сечение». Доношенными родились 82 ребенка (86,3 %), недоношенными — 13 детей (13,7%). Распределение больных по массе при рождении представлено в таблице (табл. 6).

Таблица 6 — Распределение наблюдаемых больных с БА по массе при рождении

Масса при рождении	Наблюдаемые дети, n=95	
	n	%
1500-2000	5	5,26
2000-2500	6	6,32
2500-3000	11	11,58
3000-3500	26	27,37
3500-4000	37	38,94
Более 4000	10	10,53
Всего	95	100,0

Из приведенных данных следует, что большинство детей родилось массой тела 3000-4000 г., небольшое количество детей родилось с низкой массой тела, либо крупными. Физическое развитие у всех детей (95-100%) было гармоничным [46].

При анализе оценки по шкале Апгар при рождении установлено, что дети, больные БА, как правило, рождались в состоянии гипоксии, при этом частота регистрации среднетяжелой и тяжелой форм асфиксии увеличивалась параллельно тяжести течения БА: при легкой астме — у 2 детей (8,69%), при среднетяжелой БА — у 7 детей (15,9%), при тяжелой БА — у 9 детей ((32,14%,  $p < 0,005$ ); (ОШ=4,97, 95% ДИ 0,95-25,97)). Таким образом, у детей со среднетяжелой и тяжелой БА достоверно чаще была зафиксирована гипоксия в перинатальном периоде ( $r=+0,44$ ), что впоследствии приводило к формированию

перинатального поражения ЦНС, которое, как известно, сопровождается обменно-электролитными нарушениями и расстройствами центральной гемодинамики.

Исходом ПП ЦНС у многих больных является синдром вегетативно-сосудистых дисфункций, способствующий развитию кардиоваскулярных нарушений у детей, начиная с первых месяцев жизни [69; 107]. Структура перенесенного перинатального поражения ЦНС представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Структура и частота перинатальных повреждений ЦНС у наблюдаемых детей в сопоставлении с тяжестью БА

Наименование патологии ЦНС	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ПП ЦНС ишемически-гипоксического генеза	10	43,5	33	75,0	24	85,7	9	39,1	$P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4,1-3} < 0,005$ $P_{1-2} < 0,02$
ПП ЦНС травматического генеза	-	-	3	6,8	4	14,3	2	8,7	-
Неврологически здоров	13	56,5	8	18,2	-	-	12	52,2	$P_{2-4} < 0,01$ $P_{2-1} < 0,005$

Из таблицы 7 следует, что частота ПП ЦНС у детей с легкой БА не различалась от таковой у детей контрольной группой. В структуре перинатального поражения ЦНС преобладал ишемически-гипоксический генез повреждения ((70,5%, n=67); (ОШ=7,8, 95% ДИ 2,03-29,83)). В большинстве случаев он регистрировался у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. Среди детей с тяжелым течением заболевания неврологически здоровых в период раннего детства не было ( $p < 0,05$ ).

Раннему развитию БА у детей способствуют не только внутриутробная сенсibilизация, патологическое течение беременности, перинатальное



поражение ЦНС, но и избыточная антигенная экспозиция в первые годы жизни, в связи с чем нами проанализированы и эти факторы.

Большинство детей (87–91,5%) проживали в хороших жилищно-бытовых условиях (благоустроенные квартиры, дома коттеджного типа). Материальное обеспечение семей было вполне удовлетворительным. Только 8 детей (8,5%) проживали в частных неблагоустроенных домах и общежитиях.

Гипоаллергенный быт соблюдали 68 семей (71,5%). В остальных 27 семьях (28,5%) в обиходе имелись ковры (7–7,36%), цветущие растения (9–9,47%), животные (12–12,63%). 45 отцов (47,36%) были курильщиками, в 4 наблюдениях (4,21%) курили отец и мать.

Большое значение в развитии БА отводится характеру вскармливания. Грудное вскармливание, по данным литературы [137], достоверно снижает риск развития астмы, особенно в первые 2 года жизни, т.к. грудное молоко содержит субстанции, способствующие развитию и созреванию иммунной системы. Последнее является важным моментом перед встречей с потенциальными пищевыми аллергенами. Также известно, что грудное молоко влияет на генетическую предрасположенность к астме в первый год жизни и уменьшает отрицательный эффект табачного дыма у предрасположенных к астме детей [13]. Раннее искусственное вскармливание является одним из факторов преморбидного фона, играющего важную роль в формировании БА [55; 183].

По нашим данным, более половины обследованных детей имели раннее искусственное вскармливание: 21 ребенок (22,11%) получал искусственное вскармливание с рождения, 42 малыша (44,2%) — с 6 мес. жизни. Таким образом, к 6-месячному возрасту 63 ребенка (66,3%) находились на искусственном вскармливании. Естественное вскармливание до 12 мес. жизни нами зарегистрировано у 32 детей (33,69%), что может свидетельствовать о наличии дополнительного риска формирования бронхиальной астмы у наблюдаемых больных.

Аллергические заболевания часто сменяют друг друга по мере роста ребенка. Наиболее часто дети имеют атопический дерматит, аллергический ринит,

которые могут не только предшествовать развитию БА, но и нередко сопровождать ее течение [145]. Оценивая соответствующие аллергические заболевания у наблюдаемых больных, мы установили, что проявления atopического дерматита в раннем возрасте были у 71 ребенка (74,7%). У половины детей (48 больных = 50,57%) его проявления регистрировались с первого месяца жизни, после 3 мес. впервые появились они у 9 детей (9,47%) и у 14 детей (14,7%) — после первого года жизни. Только у 24 детей (25,2%) проявлений atopического дерматита не было. Проявления аллергического ринита выявлены у 61 больного (62,4%). Можно сказать, что более чем у половины наблюдаемых нами детей был «атопический марш», предшествовавший БА.

При выявлении частоты и характера аллергических реакций установлено, что их имели 77 из 95 наблюдаемых детей (81,1%), из них у 42-х (44,2%) зарегистрирована гастроинтестинальная пищевая аллергия, у 10 детей (10,4%) — лекарственная, у 35 больных (26,3%) — поливалентная. И только у 18 детей (18,95%) аллергических реакций не зарегистрировано.

Нами проанализирована структура сопутствующих бронхиальной астме заболеваний у наблюдаемых детей с данным заболеванием (табл. 8).

Из таблицы 8 видно, что в подавляющем большинстве, независимо от тяжести течения БА, дети имели аллергические заболевания кожи (атопический дерматит) — 68,42% ( $p < 0,001$ ) и аллергические заболевания верхних дыхательных путей (поллиноз) — 55,8% ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто БА у наблюдаемых нами детей сочеталась с заболеваниями органов пищеварения, дыхания, нервной системы (РЦОН).

Таблица 8 — Структура сопутствующих бронхиальной астме заболеваний у наблюдаемых больных

Класс болезней по МКБ -10	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Класс I. Инфекционные и паразитарные болезни: – глистно-паразитарная инвазия	5	21,7	12	27,3	8	34,8	-	-	$P_{1-4}<0,02$ $P_{2-4,3-4}<0,01$
Класс IV. Болезни эндокринной системы: ожирение	-	-	3	6,8	3	13,0	-	-	$>0,05$
Класс VI. Болезни нервной системы: – резид. церебро-органич. недостаточность	2	8,7	5	11,4	6	21,4	-	-	$P_{3-4}=0,02$
Класс VII. Болезни глаз	3	13,0	2	4,5	2	7,1	-	-	-
Класс X. Болезни органов дыхания: – хронический тонзиллит	4	17,4	9	20,5	7	25,0	-	-	$P_{1-4}<0,04$ $P_{2-4}<0,02$ $P_{3-4}<0,01$
– поллиноз	15	65,2	22	50,0	16	57,1	-	-	$P_{1-4,2-4,3-4}<0,001$
– хронический синусит	2	8,7	15	34,1	13	46,4	-	-	$P_{2-4}<0,002$

– рецидивирующие ОРЗ	9	39,1	15	34,09	14	50,00	3	13,04	$P_{3-4} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,04$ $P_{2-4} < 0,01$ $P_{3-4} < 0,001$
Класс XI. Болезни органов пищеварения (хр. гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, хр. энтероколит)	6	26,0	13	29,5	11	39,3	1	4,34	$P_{1-4} < 0,04$ $P_{2-4} < 0,02$ $P_{3-4} < 0,004$
Класс XII. Болезни кожи: – атопический дерматит	9	39,13	32	72,7	24	85,7	-	-	$P_{1-2} < 0,02$ $P_{1-3} < 0,005$ $P_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: пиелонефрит	-	-	1	2,3	1	3,6	-	-	$> 0,05$

Прим.: \* — общее количество наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка.

Инфекционные заболевания дыхательных путей (хронический синусит, хронический тонзиллит, рецидивирующие ОРВИ) также часто сопровождают течение заболевания у наших больных, влияя на гиперактивность дыхательных путей и снижая уровень контроля БА. Резидуальная цереброорганическая недостаточность регистрировалась чаще у детей с тяжелой БА (21,4%,  $p=0,02$ ). Болезни органов пищеварения выявлены у 30 детей (31,6%,  $p<0,01$ ), глистно-паразитарные инвазии — у 25 детей (26,3%,  $p<0,01$ ).

Ожирение является не только фактором риска развития БА, но и заболеванием, которое непосредственным образом влияет на тяжесть ее течения и уровень контроля. Учитывая этот факт, нами проанализированы показатели физического развития наблюдаемых больных (табл. 9).

Таблица 9 — Показатели физического развития наблюдаемых детей в соответствии с тяжестью БА

Физическое развитие	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Средняя масса тела	48,6±22,19		36,4±14,69		42,7±17,34		42,3±11,95		P>0,05
Средняя длина	148±11,56		139,5±14,69		145,9±15,68		151,52±13,15		P>0,05
В том числе: – физическое развитие среднее	17	73,9	30	61,2	16	57,1	10	43,5	P>0,05
выше среднего	6	26,1	4	8,7	3	10,7	11	47,8	$P_{2-4}<0,002$ $P_{3-4}<0,01$
ниже среднего	-	-	15	30,6	9	32,1	2	8,7	P>0,05
Гармоничное (масса соответствует длине)	12	52,1	27	55,1	12	42,8	18	78,3	$P_{4-3}<0,03$
Дисгармоничное: – избыток массы тела	5	21,7	15	30,6	14	50,1	3	13,0	$P_{2-4}<0,05$ $P_{3-4}<0,03$
– дефицит массы тела	6	26,1	7	14,3	2	7,1	2	8,7	$P_{1-3}<0,05$

Полученные данные показали, что у детей контрольной группы физическое развитие было среднее и выше среднего, гармоничное. У детей с БА 63 ребенка имели среднее, 13 детей — выше среднего физическое развитие; из них у 53,6% (n=51) наблюдаемых детей оно было гармоничным. В структуре дисгармоничного развития у детей с БА средней и тяжелой степени преобладал избыток массы тела (10–15%) (31%, n=29, p<0,05) над дефицитом (11%, n=10, p<0,05). В группе детей с легкой БА дефицит и избыток массы тела встречался с одинаковой частотой.

В связи с тем, что в структуре дисгармоничного развития у детей со среднетяжелой и тяжелой БА преобладал избыток массы тела, мы проанализировали индекс массы тела (индекс Кетле) (табл. 10).

Таблица 10 — Показатели индекса массы тела у наблюдаемых детей в соответствии с тяжестью БА

Центильный интервал	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальная масса тела	10	43,5	17	38,6	10	35,7	15	65,2	-
Дефицит массы тела	8	34,8	11	25,0	3	10,7	5	21,7	-
Избыточная масса тела	5	21,7	16	36,4	15	53,6	3	13,1	P <sub>1-3,3-4</sub> <0,05

Нормальные показатели индекса массы тела были зарегистрированы у детей независимо от тяжести течения БА (p>0,05). Избыточная масса тела была характерна для детей с тяжелой БА (53,6%, p=0,04), в сравнении с группой контроля и детьми с легкой БА, и у 36,4% (n=16) детей со среднетяжелой БА. Таким образом, 32,4% (n=31, p<0,01) детей со среднетяжелой и тяжелой БА имели избыток массы тела, что является прогностически неблагоприятным фактором риска развития БА и поддержания ее симптомов.

Согласно данным литературы [63; 110; 134], респираторные инфекции являются наиболее частой причиной развития бронхиальной обструкции и формированию гиперактивности дыхательных путей, являющихся факторами риска возникновения БА. Установлено, что эпизоды бронхиальной обструкции у

наблюдаемых детей развивались с раннего возраста. До 1 года они регистрировались у 27 детей (28,4%), в возрасте от года до 3-х лет — у 36 детей (37,8%), старше 3-х лет — у 12 детей (33,6%). Таким образом, бронхиальная обструкция регистрировалась у наших детей и до постановки диагноза БА; длительность заболевания у многих наших больных оказалась больше, чем стаж заболевания, поскольку диагностика БА часто запаздывает в силу разных обстоятельств.

Нами проанализирован возраст дебюта БА у наблюдаемых больных (табл. 11).

Таблица 11 — Дебют БА в соответствии с возрастом наблюдаемых детей

Возраст	Наблюдаемые дети, n=95	
	n	%
1 год	4	4,3
2 года	21	22,1
3 года	24	25,2
4 года	14	14,7
5 лет	14	14,7
6 лет	4	4,3
7 лет	8	8,4
8 лет	6	6,3
Всего	95	100

Установлено, что у большинства наблюдаемых больных (49 детей, 51,6%) начало заболевания наблюдалось в раннем детском возрасте. У 32 детей (33,7%) дебют заболевания зарегистрирован в возрасте 4-6 лет. И только у 14 детей (14,7%) заболевание началось в младшем школьном возрасте.

Полученные нами данные согласуются с данными литературы [38; 65; 86; 96; 138; 157; 171], согласно которым у 70-80% больных дебют заболевания приходится на ранний детский возраст.

Анализируя стаж заболевания, мы учитывали время от постановки диагноза до времени проведения исследования. Средний стаж заболевания больных составил  $5,96 \pm 2,2$  года (1-10 человек), что свидетельствует о достаточно длительном течении патологического процесса и возможном формировании стойких осложнений БА.

Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия определяется индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного и назначается в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Все обследованные нами дети получали базисную терапию в зависимости от формы заболевания.

Больные с легкой БА (23 ребенка) принимали в 52,2% (n=12) наблюдений препараты ИГКС (бекламетазон 100-200 мкг/сут., суспензия будесонида 250-500 мкг/сут.) и в 47,8% (n=11) — антилейкотриеновые препараты (АЛТР).

Из числа больных (n=44) со среднетяжелой БА 34 детям (77,3%) были назначены ИГКС. Бекламетазон использовали 61,8% (n=30) детей, из них низкие дозы препарата (100-200 мкг/сут.) получали 47,1% (n=16), средние дозы (>200-400 мкг/сут.) – 41,2% (n=14) больных. Будесонид ДПИ (>200-400 мкг/сут.) применяли 9,1% (n=4) детей. Флутиказона пропионат (100-200 мкг/сут.) использовали 22,7% (n=10) детей.

В группе больных с тяжелой БА (n=28) была назначена фиксированная комбинация препаратов. Будесонид + формотерол (80/4,5мкг) использовали 42,8% (n=12) детей, флутиказона пропионат + сальметерол (50/25мкг) — 57,1% (n=16).

Согласно GINA (2014), бронхиальная астма является хорошо контролируемой, когда достигнуто и поддерживается следующее: отсутствие дневных симптомов (не чаще 2-х раз в неделю, не более одного раза в день), нет ограничения жизненной активности из-за симптомов БА, использование препаратов неотложной терапии не чаще 2 раз в неделю, нормальная функция легких, обострения не более 1-2-х раз в год, симптомы отсутствуют вне обострений.

Распределение в соответствии с уровнем контроля над БА у детей на момент начала наших исследований представлено в таблице 12.



Таблица 12 — Распределение больных в соответствии с уровнем контроля над БА

Критерии контроля над БА		Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		P
		1		2		3		
		п	%	п	%	п	%	
Дневные симптомы:	Менее 2 в нед.	23	100	30	68,1	7	25,0	$P_{1-2,1-3}<0,005$ $P_{2-3}<0,002$
	Более 2 в нед.	-	-	14	31,8	21	75,0	$P_{2-3}<0,002$
Ограничение активности:	Есть	-	-	15	34,0	26	92,8	$P_{2-3}<0,0005$
	Нет	23	100	29	65,9	2	4,5	$P_{1-2}<0,005$ $P_{1-3,2-3}<0,0005$
Применение КДБД	2 и менее раз в нед.	22	95,7	5	11,4	2	7,2	$P>0,05$
	Более 2 раз в нед.	1	4,3	39	88,6	26	92,8	$P>0,05$
ОФВ1 и ПСВ от должного значения:	$\geq 80\%$	23	100	14	31,8	6	21,4	$P_{1-2,1-3}<0,0005$
	60-80%	-	-	30	68,1	22	78,5	$P>0,05$
Ночные пробуждения	Есть	-	-	15	34,1	12	42,9	$P>0,05$
	Нет	-	-	29	65,9	16	57,1	$P>0,05$
Обострение за истекший год	1-2 раза	18	78,2	9	20,4	2	4,5	$P_{1-2,1-3}<0,0005$
	Более 2 раз	5	21,7	35	79,5	26	92,8	$P_{1-2,1-3}<0,0005$
Уровень контроля	Не контроль	5	21,7	35	79,5	26	92,8	$P_{1-2,1-3}<0,0005$
	контроль	18	78,2	9	20,4	2	4,5	$P_{1-2,1-3}<0,0005$

Прим.:  $p^{1-2}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 2-й групп;  $p^{1-3}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 3-й групп;  $p^{2-3}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 2-й и 3-й групп.

Анализ полученных данных показал, что с увеличением тяжести течения БА уровень ее контроля 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 астмы.

Мы проанализировали кратность применения данных препаратов у обследуемых детей. В ходе опроса выясняли, как часто больные применяют КДБА «по требованию» в соответствии с уровнем контроля БА (табл. 13).

Таблица 13 — Кратность применения КДБА наблюдаемыми детьми с БА

Кратность применения КДБА в неделю	Уровень контроля БА n=95				P
	1		2		
	не контроль, n=66		контроль, n=29		
	n	%	n	%	
Менее 2-х раз в неделю	-	-	29	100	P<0,05
2-3 раза в неделю	20	30,3	-	-	P<0,05
4-5 раз в неделю	18	27,3	-	-	P<0,05
6-7 раз в неделю	19	28,8	-	-	P<0,05
8-9 раз в неделю	9	13,64	-	-	P<0,05

Как видно из полученных в таблице 13 данных, все дети из группы контроля получали КДБА до 2-х раз в неделю. В группе с неконтролируемой БА 56,0% (n=37) наблюдаемые больные применяли КДБА через день или ежедневно и 9 пациентов (13,6%) использовали препараты для купирования симптомов астмы несколько раз в день в течение недели. Учитывая кратность использования КДБА и их действие на ССС, можно предполагать о возможных изменениях в состоянии здоровья у детей с БА.

### 3.2 Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных

Клиническую характеристику состояния ССС мы начали с анализа структуры жалоб у взятых под наблюдение больных с БА в соответствии с уровнем контроля и тяжестью течения БА.

При сопоставлении частоты и характера жалоб с тяжестью течения БА были получены данные, представленные в таблице 14.

Таблица 14 — Структура жалоб, предъявляемых наблюдаемыми больными, в сопоставлении с тяжестью БА

Жалобы	Легкая БА, n=23		Среднетяже лая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Головная боль	15	65,2	29	65,9	21	75,0	9	39,1	$P_{1-4,2-4}<0,05$ $P_{3-4}<0,01$
Головокружение	8	34,7	17	38,6	23	82,2	1	4,35	$P_{1-4}<0,01$ $P_{2:4,3:4}<0,003$
Слабость, утомляемость	10	43,4	30	68,1	25	89,3	-	-	$P_{1-4,2-4,3:4}<0,001$
Плаксивость	15	65,2	16	36,3	7	25,0	-	-	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-3,3:4}<0,01$ $P_{1-4,2-4}<0,001$
Нарушение сна	15	65,2	24	54,5	9	32,1	-	-	$P_{1:3}<0,04$ $P_{1-4,2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,003$
Непереносимость транспорта и душных помещений	10	43,4	12	27,2	12	42,8	7	30,43	-

Продолжение таблицы 14

Метео-зависимость	6	26,0	12	27,2	16	57,1	-	-	$P_{1-4,2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,001$
Повышенная потливость	12	52,1	16	36,3	5	17,8	-	-	$P_{1-3}<0,03$ $P_{1-4,2-4}<0,001$ $P_{3-4}<0,04$
Одышка при физ. нагрузке	9	39,1	29	65,9	21	75,0	-	-	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-4,2,4,3;4}<0,001$
Чувство нехватки воздуха	4	17,4	12	27,2	5	17,8	-	-	$P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,04$
Вздохи	4	17,4	13	29,5	14	50,0	-	-	$P_{1-4,2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,001$
Боли в сердце	6	26,0	25	56,8	21	75,0	-	-	$P_{1-2}<0,04$ $P_{1-3}<0,002$ $P_{1-4,2,4,3;4}<0,001$
Сердцебиение	13	56,5	38	86,3	25	89,2	-	-	$<0,001$
Неприятные ощущения в области сердца	4	17,4	26	59,1	20	71,4	-	-	$P_{3-4}<0,04$
Обмороки	4	17,4	7	15,9	-	-	-	-	$>0,05$
Жалоб не предъявляли	9	39,1	5	11,4	-	-	16	69,5 7	$P_{1-2}<0,05$ $P_{1-4,2,4,3;4}<0,001$

Прим.: \* — общая частота наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного больного.

Как следует из данных таблицы 14, у каждого ребенка одновременно регистрировалось несколько жалоб, характерных для синдрома вегетативной дисфункции. Наблюдаемые дети, независимо от тяжести течения БА, преимущественно предъявляли жалобы на головную боль, повышенную потливость, плаксивость, расстройства сна, непереносимость транспорта и душных помещений ( $p>0,05$ ). Однако обращает на себя внимание то, что с увеличением тяжести течения заболевания у больных выявлялись жалобы на периодически возникающие сердцебиения, боли в сердце, сердцебиение и одышку при физической нагрузке ( $p<0,001$ ).

При сопоставлении структуры жалоб с уровнем контроля над БА были получены данные, представленные в таблице 15.

Таблица 15 — Структура жалоб, предъявляемых наблюдаемыми больными, в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Жалобы	Уровень контроля над БА n=95				P
	1		2		
	не контроль, n=66		контроль, n=29		
	n	%	n	%	
Головная боль	50	75,7	15	51,7	0,037
Головокружение	33	50	5	17,2	0,0064
Слабость, утомляемость	48	72,7	11	37,9	0,005
Плаксивость	23	34,9	15	51,7	P>0,05
Нарушение сна	34	51,6	14	48,3	P>0,05
Непереносимость транспорта и душных помещений	25	37,9	9	31,0	P>0,05
Метеозависимость	26	39,3	8	27,6	P>0,05
Повышенная потливость	15	22,7	18	62,1	0,001
Одышка при физ. нагрузке	48	72,7	4	13,8	0,005
Чувство нехватки воздуха	18	27,2	3	10,3	P>0,05
Вздохи	22	33,3	9	31,0	P>0,05
Боли в сердце	43	65,2	9	31,0	0,0052
Сердцебиение	58	87,9	18	13,8	0,0037
Неприятные ощущения в области сердца	10	15,2	6	20,7	P>0,05
Обмороки	6	9,1	5	17,2	P>0,05
Жалоб не предъявляли	3	4,5	11	37,9	0,007

Прим.: \* — общая частота наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного больного.

Из приведенных в таблице 15 данных видно, что в большинстве наблюдений у детей с неконтролируемой БА выявлялись жалобы на слабость, утомляемость (72,4%, 0,005), одышку при физической нагрузке (72,4%, 0,005), кардиалгию (65,2%, 0,005), сердцебиение (87,9%, 0,0037), головную боль (75,6%, 0,037), а у больных с контролируемым течением БА — на повышенную

потливость (62,1%, 0,001). Учитывая полученный результат, можно предположить наличие у всех наблюдаемых нами детей СВД, а также преобладание влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) у детей с контролируемой БА и активность симпатического отдела — у пациентов с неконтролируемым течением заболевания.

Всем детям, поступившим под наше наблюдение, проводилась клиническая оценка состояния вегетативной нервной системы и исходного вегетативного тонуса с использованием оценочных таблиц А.В. Вейна (см. гл. 2).

По результатам оценки, у всех больных была выявлена вегетативно-сосудистая дисфункция, которая распределилась следующим образом: вегетососудистая дисфункция по ваготоническому типу — у 30 детей (31,59%), по симпатикотоническому типу — у 22 детей (23,15%), по смешанному типу — у 43 детей (45,26%).

При сопоставлении данных, при оценке состояния вегетативной нервной системы, в соответствии с тяжестью БА, были получены данные, представленные в таблице 16.

Из таблицы 16 следует, что у всех детей, больных БА, были выявлены вегетативные нарушения. Однако их характеристика оказалась разной. Среди пациентов контрольной группы преобладали дети с СВД по ваготоническому типу (47,8%,  $p>0,05$ ), как и в группе детей с легкой БА (47,82%,  $p>0,05$ ). При среднетяжелой БА достоверно чаще регистрировался смешанный тип СВД (56,8%,  $p<0,01$ ). Вторым по частоте регистрировался ваготонический тип (31,8%,  $p<0,05$ ). При тяжелой БА преобладающими вариантами СВД оказались смешанный (42,85%,  $p<0,04$ ) и симпатикотонический типы (39,3%, (56,8%,  $p<0,01$ )).

Таблица 16 — Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых детей

Тип вегетативных нарушений	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
СВД по ваготоническому типу	11	47,8	14	31,8	5	17,9	11	47,8	$P_{1-3, 3-4} < 0,05$
СВД по симпатикотоническому типу	6	26,1	5	11,4	11	39,3	2	8,7	$P_{1-3} < 0,02$ $P_{3-4} < 0,001$
СВД по смешанному типу	6	26,1	25	56,8	12	42,8	4	17,4	$P_{1-2, 3-4} < 0,04$ $P_{2-4} < 0,01$
СВД не выявлен	-	-	-	-	-	-	6	26,1	$< 0,001$

Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции у наблюдаемых детей, в сопоставлении с уровнем контроля над БА, представлены в таблице 17.

Таблица 17 — Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Типы вегетативных нарушений	Уровень контроля				P
	не контроль n=66		контроль n=29		
	n	%	n	%	
СВД по ваготоническому типу	8	12,1	22	75,7	0,005
СВД по симпатикотоническому типу	21	31,8	1	3,5	0,006
СВД по смешанному типу	37	56,1	6	20,8	0,003

Из таблицы 17 видно, что с ухудшением контроля над БА увеличивается количество детей, имеющих СВД по смешанному ( $p=0,003$ ) и симпатикотоническому типам ( $p=0,006$ ). У больных с полным уровнем контроля достоверно преобладал СВД по ваготоническому типу ( $p=0,005$ ).

По нашему мнению, возможно, что высокая частота выявления СВД по смешанному и симпатикотоническому типам у детей с БА может быть связана с активацией симпатического отдела ВНС на фоне увеличения длительности течения хронического бронхолегочного процесса, уровнем контроля, использованием КДБА и ухудшением адаптивных возможностей ВНС.

### Резюме

Таким образом, анализ анамнестических данных детей с различной тяжестью БА, взятых под наше наблюдение, показал наличие наследственной отягощенности по заболеваниям органов дыхания, кровообращения, нервной системы, по атопическим заболеваниям как со стороны матери, так и со стороны отца. Тяжесть течения БА у наблюдаемых детей коррелировалась с наличием у обоих родителей БА (21,42%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=6,0 95% ДИ 0,66-54,041), сочетанием БА с заболеваниями нервной системы (НЦД) (35,7%,  $p < 0,02$ ); (ОШ=12,78 95% ДИ 1,49-109,3), с болезнями органов кровообращения (21,43%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=6,27 95% ДИ 0,69-56,4), наличием атопии и «атопического марша», предшествовавшего развитию БА, наличием факторов риска перинатального периода: развитие преэклампсии ((64,1%,  $n=61$ ); (ОШ=6,1 95% ДИ 2,06-17,99)), хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) ((54,7%,  $n=52$ ); (ОШ=4,11 95% ДИ 1,4-12,05)), угроза прерывания беременности ((83,2%,  $n=79$ ); (ОШ=3,19 95% ДИ 1,08-9,35)). Наблюдаемые дети, как правило, рождались с гипоксией, частота которой коррелировалась с тяжестью БА ( $r + 0,44$ ), что в последствии приводило к формированию ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза (70,5%,  $n=67$ ); (ОШ=7,8, 95% ДИ 2,03-29,83).

Другие медико-биологические аспекты, такие как антигенная нагрузка, частота респираторных заболеваний, сопутствующая соматическая патология, в том числе аллергические заболевания, у наблюдаемых детей регистрировались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ).



Оценка антропометрических показателей выявила у детей со среднетяжелой и тяжелой БА избыток массы тела ( $p < 0,05$ ).

Клиническая характеристика состояния ВНС показала наличие у всех детей с БА вегетативных нарушений. Данные клинического осмотра и оценки жалоб показали зависимость вегетативных нарушений от тяжести БА и уровня контроля над ней.

Тип вегетативных дисфункций зависел от тяжести БА и уровня контроля над ней. У детей с легкой БА регистрировался СВД по ваготоническому типу (47,8%,  $p > 0,05$ ), у детей со среднетяжелой БА — по смешанному (56,8%,  $p < 0,01$ ) и ваготоническому типам (31,81%,  $p < 0,05$ ), а при тяжелой — по смешанному (42,85%,  $p < 0,04$ ) и симпатикотоническому типам (39,28%, (56,8%,  $p < 0,001$ ). У детей с неконтролируемой БА выявлен СВД по смешанному (56,06%,  $p = 0,003$ ) и симпатикотоническому типам (31,82%,  $p = 0,006$ ), при контролируемом течении заболевания достоверно преобладал СВД по ваготоническому типу (75,86%,  $p = 0,005$ ).

Уровень контроля снижался, независимо от проводимой базисной терапии, параллельно увеличению тяжести БА, что влекло за собой дополнительное применение КДБА для купирования симптомов астмы ( $p < 0,05$ ).

Учитывая полученные результаты, мы сочли необходимым более углубленно изучить состояние сердечно-сосудистой системы у детей, больных БА, с целью раннего выявления формирования кардиоваскулярных нарушений, их коррекции и возможности прогнозирования риска развития.

## **Глава 4.**

# **РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

### **4.1 Результаты инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных**

Известно, что изменению функционального состояния сердечно-сосудистой системы при БА способствуют нарушение функции внешнего дыхания, гипоксия и гипоксемия, нарушение функций вегетативной и адреналово-надпочечниковой систем и глубокие изменения процессов тканевого метаболизма.

Как было изложено в главе 3, у наблюдаемых нами больных были обнаружены наследственная предрасположенность по заболеваниям органов дыхания и кровообращения, изменения со стороны ВНС, участвующей в регуляции тонуса бронхиального дерева, в виде клинически выявленной вегетативной дисфункции. Уровень контроля над БА у наблюдаемых детей снижался по мере увеличения тяжести течения БА и требовал приема препаратов, купирующих симптомы астмы дополнительно. Учитывая полученные результаты и негативное влияние КДБА на сердечно-сосудистую систему, было проведено углубленное их исследование. Анализ результатов проведенной функциональной диагностики проводился в соответствии с уровнем контроля, кратностью применения КДБА и тяжестью течения БА.

Всем детям измеряли артериальное давление методом Короткова. АД оценивали в соответствии с вышеуказанными рекомендациями Национального института сердца, легких и крови (США), Международного общества по артериальной гипертензии, ВОЗ и опираясь на литературные данные по артериальной гипертензии у детей (см. гл. 2).

Средние показатели артериального давления у детей, взятых под наблюдение, представлены в таблице 18.

Таблица 18 — Средние показатели АД у взятых под наблюдение детей

Показатели АД (мм рт. ст.)	Легкая БА, n=23	Среднетяжелая БА, n=44	Тяжелая БА, n=28	Контрольная группа, n=23	P
Систолическое	99,9±7,25	95,8±14,36	98,7±10,47	99,3±10,47	P> 0,05
Диастолическое	62,2±8,42	57,2±11,41	58,3±5,77	58,1±7,02	P> 0,05

Достоверных различий средних показателей систолического и диастолического АД у детей с различной тяжестью БА и у детей контрольной группы выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В соответствии с тяжестью течения БА, результаты показали следующее: у всех детей с легкой (100%,  $n=23$ ,  $p > 0,05$ ) и в большинстве наблюдений со среднетяжелой БА (90,9%,  $n=40$ ,  $p > 0,05$ ) АД было нормальным — меньше 90 перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста; артериальная гипотензия и «высокое нормальное» АД (в диапазоне от 90 до 95 перцентиля) как фактор риска по развитию артериальной гипертензии выявлялись одинаково часто у больных с тяжелой БА — в 7,2% ( $n=2$ ,  $p > 0,05$ ) и со среднетяжелой БА — в 4,5% ( $n=2$ ,  $p > 0,05$ ) наблюдений; в контрольной группе у 91,3% ( $n=21$ ,  $p > 0,05$ ) детей АД было нормальным и в 8,7% ( $n=2$ ,  $p > 0,05$ ) выявлялась артериальная гипотензия.

Аналогичные показатели были получены при анализе АД в зависимости от уровня контроля над заболеванием (табл. 19).

Таблица 19 — Структура показателей АД у наблюдаемых детей в зависимости от уровня контроля над БА

Уровень артериального давления	Уровень контроля				P
	Контроль, n=29		Не контроль, n=66		
	n	%	n	%	
Нормальное	25	86,2	62	93,9	P> 0,05
Высокое нормальное	-	-	4	6,1	P> 0,05
Артериальная гипотензия	4	13,8	-	-	P> 0,05

Как видно из таблицы 19, большинство детей имели нормальное артериальное давление. «Высокое нормальное» давление зафиксировано у детей с неконтролируемым течением БА, так же, как артериальная гипотензия выявлялась у больных с контролируемым течением в единичных наблюдениях ( $p > 0,05$ ).

Средние исходные показатели ЧСС в положении лежа при клиническом осмотре составляли: у детей с легкой БА —  $89,95 \pm 13,3$  уд. в мин., со среднетяжелой БА —  $86,75 \pm 17,0$  уд. в мин., с тяжелой БА —  $92,7 \pm 12,1$  уд. в мин., у детей контрольной группы —  $77,47 \pm 6,57$  уд. в мин., т.е. достоверных различий не было ( $p > 0,05$ ).

Распределение больных по индивидуальной характеристике исходной ЧСС в сопоставлении с тяжестью БА представлено в таблице 20.

Таблица 20 — Распределение больных по исходной ЧСС в сопоставлении с тяжестью БА

Характеристика ЧСС	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальные показатели ЧСС	14	60,8	34	77,3	15	53,6	23	100	$P_{1-4, 3-4} < 0,003$ $P_{2-4} < 0,03$
Тахикардия	2	8,8	8	18,2	13	46,4	-	-	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,02$ $P_{3-4} < 0,001$
Брадикардия	7	30,4	2	4,5	-	-	-	-	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,007$

У всех детей контрольной группы ЧСС была нормальной (100%,  $p < 0,03$ ). В большинстве наблюдений, независимо от тяжести течения БА, ЧСС соответствовала возрастным нормам ( $p > 0,05$ ), однако прослеживалось уменьшение количества детей с нормальными показателями ЧСС по мере увеличения тяжести заболевания ( $p > 0,05$ ,  $r = -0,23$ ). Отчетливо прослеживается достоверное нарастание числа больных с исходной тахикардией при

среднетяжелом и тяжелом течении БА (22,1%,  $n=21$ ,  $p<0,02$ ,  $r=-0,128$ ). Брадикардия достоверно чаще регистрировалась у детей с легким течением БА ( $p<0,01$ ,  $r=-0,751$ ).

При переводе детей в вертикальное положение (ортостаз) ЧСС изменялась: при легкой БА она составляла  $88,46 \pm 15,67$  уд. в мин., при среднетяжелой —  $96,55 \pm 9,97$  уд. в мин., при тяжелой —  $122,87 \pm 11,77$  уд. в мин., у детей контрольной группы —  $99,68 \pm 17,96$  уд. в мин. Таким образом, в ортоположении ЧСС у детей с тяжелой БА была достоверно выше ( $p<0,05$ ), чем у детей из сравниваемых групп.

Распределение больных по исходной ЧСС у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над БА представлено в таблице 21.

Таблица 21 — Распределение больных по исходной ЧСС у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Характеристика ЧСС	Уровень контроля				P
	контроль, $n=29$		не контроль, $n=66$		
	1		2		
	n	%	n	%	
Нормальные показатели ЧСС	21	72,4	48	72,7	$P>0,05$
Тахикардия	1	3,4	18	27,3	0,0172
Брадикардия	7	24,2	-	-	$P<0,001$

Полученные данные показывают, что большинство детей, независимо от уровня контроля над БА, имели нормальные показатели исходной ЧСС ( $p>0,05$ ). Однако у части детей зафиксирована тахикардия, которая достоверно чаще встречалась у больных с неконтролируемой БА ( $p<0,01$ ). У больных с контролируемой БА исходно зафиксирована только брадикардия ( $p<0,001$ ).

Таблица 22 — Распределение больных по исходной ЧСС у наблюдаемых детей в сопоставлении с кратностью применения КДБА

Характеристика ЧСС	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальные показатели ЧСС	13	65,0	3	16,7	7	36,9	4	44,4	$P_{1-2}<0,003$
Тахикардия	3	15,0	10	55,6	3	15,8	1	11,2	$P_{1-2}<0,005$ $P_{2-3}<0,01$ $P_{2-4}<0,02$
Брадикардия	4	20,0	5	27,8	9	47,3	4	44,4	$P>0,05$

Проанализировав изменения ЧСС у наблюдаемых детей в соответствии с кратностью применения ими КДБА, мы выявили, что достоверно чаще регистрировались нормальные показатели ЧСС у детей, которые использовали КДБА не более 3-х раз в неделю (65,0%,  $p<0,003$ ), а тахикардия возникала при использовании препаратов для купирования симптомов астмы до 5-ти раз в неделю (55,6%,  $p<0,01$ ). Брадикардия была выявлена во всех группах больных данной категории, но достоверной разницы показателей нет ( $p>0,05$ ).

Таким образом, независимо от тяжести течения БА, показатели ЧСС были нормальными, однако прослеживается увеличение случаев исходной тахикардии у детей с тяжелым течением заболевания ( $p>0,05$ ), низким уровнем контроля ( $p<0,01$ ) и кратностью использования КДБА до 5 раз в неделю ( $p<0,01$ ). Данный факт, возможно, обусловлен активацией симпатического отдела ВНС как адаптивно-приспособительной реакции организма в условиях стресса, а также неконтролируемым течением БА и влиянием КДБА.

Для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей нами проводились пробы с дозированной стандартной физической нагрузкой (20 приседаний за 30 сек.).

В таблице 23 приведены данные об изменении ЧСС после проведения пробы с дозированной физической нагрузкой.

Таблица 23 — Изменение частоты сердечных сокращений после пробы с дозированной физической нагрузкой в сопоставлении с тяжестью БА

Характеристика ЧСС	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальный вариант — увеличение ЧСС не более чем на 25%	20	86,9	23	52,3	8	28,6	21	91,3	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3,3-4}<0,0005$ $P_{2-4}<0,004$
Патологические варианты:									
– нет прироста ЧСС	2	8,7	9	20,5	10	35,7	-	-	$P_{1-3}<0,05$
– увеличение ЧСС более чем на 25%	1	4,4	12	27,3	10	35,7	2	8,7	$P_{1-3,1-2}<0,02$ $P_{2-4,3-4}<0,04$

Из приведенных в таблице 23 данных видно, что нормальный вариант изменения ЧСС на физическую нагрузку был выявлен у детей контрольной группы (91,3%,  $p<0,01$ ) и у большинства детей с легкой БА (86,9%,  $p<0,01$ ). С увеличением тяжести заболевания возрастает количество больных с патологической реакцией изменения ЧСС. Так, при среднетяжелой (47,7%,  $n=21$ ,  $p<0,01$ ) и тяжелой БА (71,4%,  $n=20$ ,  $p=0,01$ ) с одинаковой частотой регистрировались как отсутствие прироста ЧСС ( $p<0,05$ ), так и чрезмерное ее увеличение ( $p<0,05$ ). По нашему мнению, это может быть связано со снижением компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы на фоне течения БА и вегетативно-сосудистых нарушений, выявленных у всех наблюдаемых больных, за счет активации симпатического отдела и в то же время его истощения.

При анализе изменения ЧСС после пробы с физической нагрузкой в сопоставлении с уровнем контроля над БА мы увидели, что нормальный вариант изменения ЧСС в 100% случаев имели дети с контролируемым течением болезни и 33,3% ( $p < 0,001$ ) больных — с неконтролируемым течением БА. Патологические варианты изменения ЧСС в большинстве наблюдений в равной степени были зафиксированы только у больных с неконтролируемой БА (66,6%,  $n=44$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,69$ ) (табл. 24).

Таблица 24 — Изменение частоты сердечных сокращений после пробы с дозированной физической нагрузкой в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Характеристика ЧСС	Уровень контроля				P
	контроль, n=29		не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%	n	%	
Нормальный вариант — увеличение ЧСС не более чем на 25%	29	100	22	33,3	0,0005
Патологические варианты:					
– нет прироста ЧСС	-	-	21	31,8	0,002
– увеличение ЧСС более чем на 25%	-	-	23	34,9	0,002

При сопоставлении изменения ЧСС после пробы с дозированной физической нагрузкой в соответствии с частотой применения КДБА выявлено достоверное уменьшение частоты нормального варианта изменения ЧСС и увеличение патологических вариантов реагирования сердечно-сосудистой системы. Нормальный вариант был характерен для детей с кратностью применения КДБА 2-3 раза в неделю (75,0%,  $p < 0,001$ ). Увеличение ЧСС на 25% достоверно чаще регистрировалось у детей, которые использовали КДБА до 4-5 раз в неделю (45,0%), а также в 25,0% ( $n=7$ ) наблюдений — при кратности приема более одного раза в день. Данный факт, скорее всего, связан с активацией симпатического отдела ВНС в ответ на физическую нагрузку, а также с влиянием КДБА на ССС. У больных, принимающих препараты, купирующие симптомы астмы, более 6-7 раз в неделю в ответ на физическую нагрузку прироста ЧСС в половине наблюдений не было, что свидетельствует об истощении адаптивных возможностей ВНС и повышении активности вагуса (табл. 25).



Таблица 25 — Изменение частоты сердечных сокращений после пробы с дозированной физической нагрузкой в сопоставлении с кратностью применения КДБА

Характеристика ЧСС	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальный вариант — увеличение ЧСС не более чем на 25%	15	75,0	6	34,0	4	21,0	2	23,0	$P_{1-2}<0,01$ $P_{1-3}<0,001$
Патологические варианты:									
– нет прироста ЧСС	2	10,0	4	23,0	10	53,0	5	56,0	$P_{1-2}<0,03$ $P_{1:3, 2:3, 2:4}<0,002$
– увеличение ЧСС более чем на 25%	3	15,0	8	45,0	5	27,0	2	23,0	$P_{1-2}<0,04$

Известно, что у здоровых лиц ЧСС должна возвратиться к исходной через 5 минут после окончания физической нагрузки [107].

Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки в сопоставлении с тяжестью БА представлено в таблице 26.

Таблица 26 — Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых детей

Характер восстановления ЧСС	Легкая БА, n=23		Средне-тяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
ЧСС соответствует исходной	17	73,9	16	36,4	9	32,1	20	86,9	$P_{1-2,1-3}<0,01$ $P_{4-3,4-2}<0,001$
ЧСС ниже исходной	4	17,4	22	50,0	14	50,0	-	-	$P_{1-2}<0,02$ $P_{1-3}<0,03$
ЧСС выше исходной	2	8,7	6	13,6	5	17,9	3	13,1	-

Из приведенных в таблице 26 данных видно, что у большинства детей с легкой БА (73,9%, n=17, p<0,001) и у детей из контрольной группы ЧСС через 5 минут после физической нагрузки соответствует исходной (86,9%, n=20, p<0,001), что является вариантом нормы, свидетельствующей о хороших адаптивных возможностях ССС. У детей со среднетяжелой и тяжелой БА картина оказалась иной: к исходному уровню ЧСС возвращалась только у 34,7% (n=25) пациентов, у 50% (n=36) детей через 5 минут после физической нагрузки ЧСС оказалась ниже исходной и у 15,3% детей (n=11) оставалась выше исходной. Таким образом, в большинстве наблюдений у детей со среднетяжелой и тяжелой БА выявлялись патологические варианты реагирования ССС на физическую нагрузку.

Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки в сопоставлении с уровнем контроля над БА представлено в таблице 27.

Таблица 27 — Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Характер восстановления ЧСС	Уровень контроля				Р
	контроль, n=29		не контроль, n=66		
	1		2		
	Абс.	%	Абс.	%	
ЧСС соответствует исходной	27	93,1	14	21,2	0,0005
ЧСС ниже исходной	-	-	40	60,6	0,0005
ЧСС выше исходной	2	6,9	12	18,2	P>0,05

Анализируя полученные данные, мы увидели, что при контролируемом течении заболевания ЧСС через 5 минут после физической нагрузки у 93,1% детей соответствовала нормальным значениям. Большинство детей (60,6%, p=0,0005) с неконтролируемой БА имели показатели ЧСС ниже и выше исходного (18,2%, p>0,05), однако у 21,2% детей ЧСС соответствовала возрастным значениям.

При оценке ЧСС через 5 мин. после дозированной физической нагрузки в сопоставлении с кратностью использования КДБА было зафиксировано достоверное уменьшение детей с ЧСС, соответствующей исходной, параллельно увеличению кратности их использования. Так, в группе больных, использовавших

КДБА до 2-3-х раз в неделю, практически у всех детей ЧСС возвращалась к исходной (95,0%,  $p < 0,001$ ,  $r = -0,74$ ), что свидетельствует о нормальном реагировании ВНС на физическую нагрузку в данной группе больных. У детей с частотой приема КДБА до 4-7 раз в неделю у 19-ти (51,4%) ЧСС была выше исходной, однако у 11 (29,8%) детей она была нормальной. В группе больных с приемом КДБА до 8-9 раз в неделю регистрировалась в большинстве наблюдений ЧСС ниже исходной (87,0%), что свидетельствует об истощении адаптационных возможностей и угнетении симпатического отдела ВНС (табл. 28).

Таблица 28 — Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки в сопоставлении с кратностью приема КДБА (абс., %)

Характер восстановления ЧСС	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	п	%	п	%	п	%	п	%	
ЧСС соответствует исходной	19	95,0	6	34,0	5	27,0	2	23,0	$P < 0,001$
ЧСС ниже исходной	-	-	2	12,0	5	27,0	6	67,0	$P_{1-4,2-4} < 0,003$
ЧСС выше исходной	1	5,0	10	56,0	9	48,0	1	12,0	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,003$ $P_{2-4} < 0,02$

По нашему мнению, полученные данные связаны со снижением толерантности к физической нагрузке и снижением адаптивных возможностей сердца у детей, обусловленными тяжестью течения БА, уровнем контроля и наличием СВД.

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 ВНС, увеличение выработки норадреналина и развитие гипокалиемии при неконтролируемом течении БА, а также применение КДБА, имеющих негативное влияние на ССС.

Всем детям с БА мы проводили стандартную ЭКГ, результаты которой представлены в таблице 29.

Таблица 29 — Результаты ЭКГ у наблюдаемых больных с БА

Данные ЭКГ	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
ЭКГ соответствует норме	-	-	-	-	-	-	14	60,8	P<0,01
Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая брадиаритмия	11	47,8	19	43,2	18	78,3	2	8,7	P <sub>1-3</sub> <0,02 P <sub>4-1</sub> <0,04 P <sub>4-2</sub> <0,0005 P <sub>4-3</sub> <0,0005
Синусовая аритмия	10	43,4	21	47,7	7	25,0	6	26,1	P <sub>2-3</sub> <0,05
Тахикардия	-	-	10	22,8	8	28,6	-	-	P <sub>1-2</sub> <0,01 P <sub>1-3</sub> <0,006
Предсердный ритм, миграция водителя ритма	1	4,3	13	29,5	9	32,1	1	4,3	P <sub>4-2</sub> <0,04 P <sub>4-3</sub> <0,03
Суправентрикулярная экстрасистолия	1	4,3	4	9,1	-	-	-	-	P>0,05
Блокада ножек пучка Гиса	11	47,8	22	50,0	20	71,4	2	8,7	P <sub>1-4</sub> =0,01 P <sub>4-2</sub> <0,003 P <sub>4-3</sub> <0,001
Атрио-вентрикулярная блокада I-II ст.	2	8,6	6	13,6	1	3,6	-	-	P>0,05
Синоатриальная блокада I-II ст.	-	-	2	4,5	2	7,1	-	-	P>0,05
Укорочение PQ	-	-	2	4,5	9	32,1	-	-	P <sub>1-2</sub> <0,005
Удлинение QTc	1	4,3	-	-	1	3,6	-	-	
Нарушение процессов реполяризации (синдром ранней реполяризации)	8	34,8	38	68,1	24	67,8	1	4,3	P <sub>1-2,1-3</sub> <0,001 P <sub>4-2,4-3</sub> <0,001

Прим.: \* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

Из приведенных данных видно, что нормальная ЭКГ у детей с БА не регистрировалась ни в одном случае. Легкое течение БА сопровождалось наличием синусовой брадиаритмии и синусовой аритмии (91,31%,  $n=21$ ,  $p<0,01$ ). У детей со среднетяжелой (43,2%) и тяжелой (78,2%) БА частота синусовой брадиаритмии достоверно увеличивалась соответственно тяжести БА ( $r=0,493$ ), а частота синусовой аритмии уменьшалась ( $r=0,487$ ). Тахикардия регистрировалась одинаково часто у детей в данных группах ( $p>0,05$ ), так же, как и предсердный ритм, и эпизоды миграции водителя ритма ( $p>0,05$ ). Нарушение внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса) встречалось независимо от тяжести течения БА и увеличивалось параллельно тяжести течения заболевания ( $p<0,01$ ,  $r=0,559$ ). У каждого третьего ребенка с тяжелой БА найдено укорочение интервала PQ ( $p<0,005$ ).

Нарушения процессов реполяризации регистрировались независимо от тяжести течения БА, но частота встречаемости при среднетяжелой и тяжелой БА была достоверно выше ( $p<0,01$ ). По данным литературы, этот феномен может быть связан с электролитными нарушениями в сердечной мышце, с наличием дополнительных проводящих путей, а также с преобладающим влиянием блуждающего нерва на фоне изменений ВНС [48; 72; 130; 147; 165; 193].

При сопоставлении результатов ЭКГ с уровнем контроля над БА были получены данные, представленные в таблице 30.

Данные таблицы свидетельствуют о наличии достоверных различий по ряду параметров ЭКГ при контролируемом и неконтролируемом течении БА. У детей в группе с отсутствием контроля над БА зафиксировано наличие нарушений функции автоматизма в виде синусовой тахикардии ( $p=0,002$ ), наличие предсердного ритма и миграции суправентрикулярного водителя ритма ( $p=0,02$ ). В равной степени в обеих группах встречались синусовая аритмия (43,9% — неконтролируемая БА и 31,0% — контролируемая БА;  $p>0,05$ ) и брадиаритмия (51,5% и 48,3%,  $p>0,05$  соответственно). Укорочение интервала PQc было характерно для больных с неконтролируемой БА ( $p=0,02$ ). Наличие данного феномена может быть причиной развития более серьезных нарушений ритма

сердца, таких как пароксизмальная тахикардия и аритмия [10]. Нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса) найдены в обеих группах пациентов в половине наблюдений. Нарушение процессов реполяризации достоверно чаще регистрировалось у детей с отсутствием контроля над БА (87,9%, n=58, p=0,02).

Таблица 30 — Результаты ЭКГ наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Данные ЭКГ	Уровень контроля над БА				P
	контроль, n=29		не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%*	n	%*	
Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая брадиаритмия	14	48,3	34	51,5	P>0,05
Синусовая аритмия	9	31,0	29	43,9	P>0,05
Тахикардия	-	-	18	27,3	0,002
Предсердный ритм, миграция суправентрикулярного водителя ритма	2	6,9	21	31,3	0,02
Суправентрикулярная экстрасистолия	-	-	3	4,6	0,001
Блокада ножек пучка Гиса	13	44,8	40	60,6	P>0,05
Атрио-вентрикулярная блокада I-II ст.	2	6,9	7	10,6	P>0,05
Синоатриальная блокада I-II ст.	1	3,5	5	7,6	P>0,05
Укорочение PQ	-	-	11	16,7	0,02
Удлинение QTc	1	3,4	1	1,5	P>0,05
Нарушения процессов реполяризации (синдром ранней реполяризации)	13	48,3	58	87,9	0,02

Прим.: \*— общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

Нами был проведен анализ результатов ЭКГ в соответствии с кратностью применения КДБА, результаты которого представлены в таблице 31.

Таблица 31 — Результаты ЭКГ наблюдаемых детей в сопоставлении с кратностью применения КДБА

Данные ЭКГ	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая брадиаритмия	18	90,0	3	16,6	9	47,3	4	44,4	$P_{1-2}<0,001$ $P_{1-3}<0,004$ $P_{1-4}<0,008$ $P_{2-3}<0,04$
Синусовая аритмия	9	45,0	8	44,5	8	42,1	4	44,5	$P>0,05$
Синусовая тахикардия	3	15,0	11	61,1	3	15,7	1	11,1	$P<0,01$
Предсердный ритм, миграция суправентрикулярного водителя ритма	8	40,0	2	11,1	8	42,1	3	33,3	$P_{1-2}<0,01$ $P_{2-3}<0,03$
Суправентрикулярная экстрасистолия	-	-	2	11,1	3		-	-	$P>0,05$
Блокада ножек пучка Гиса	7	35,0	9	50,0	17	89,4	8	88,8	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3,2-4}<0,04$
Атрио-вентрикулярная блокада I-II ст.	2	10,0	3	16,6	1	5,3	1	11,1	$P>0,05$
Синоатриальная блокада I-II ст.	1	5,0	2	11,1	1	5,3	1	11,1	$P>0,05$
Укорочение PQ	-	-	2	11,1	8	42,1	1	11,1	$P_{2-3}<0,03$
Удлинение QTc	-	-	-		1	5,3	-	-	$P>0,05$
Нарушения процессов реполяризации	13	65,0	17	94,5	19	100	9	100	$P>0,05$

Прим.:  $P_{1-2}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 2-й групп;  $P_{1-3}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 3-й групп;  $P_{1-4}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 1-й и 4-й групп;  $P_{2-3}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 2-й и 3-й групп;  $P_{2-4}$  — статистическая достоверность различия между соответствующими показателями пациентов 2-й и 4-й групп. \* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

Анализ полученных данных показал, что у детей, использующих КДБА до 3-х раз в неделю, достоверно чаще регистрировалась брадиаритмия (90,0%), МВР и предсердный ритм сердца (40,0%), что свидетельствует о преобладании парасимпатического отдела ВНС. Возрастающая кратность применения КДБА приводит к увеличению количества больных с синусовой тахикардией (61,0%,  $p < 0,05$ ). Данный факт, скорее всего, связан с действием КДБА на ССС и активацией симпатического отдела ВНС в результате обострения БА. При ежедневном использовании КДБА выявлены брадиаритмия (46,4%,  $n=13$ ), предсердный ритм и МВР (39,3%,  $n=11$ ), что может свидетельствовать об истощении симпатического отдела ВНС и активации парасимпатического, обусловленного отсутствием контроля над БА и тяжестью течения заболевания [7]. Укорочение интервала PQ ( $r=0,31$ ), блокада ножек пучка Гиса ( $r=0,59$ ) характерны для детей с кратностью применения КДБА до 6-8 раз в неделю. Нарушения процессов реполяризации зарегистрированы у всех наблюдаемых больных.

Таким образом, нарушения сердечного ритма и проводимости зависят от тяжести течения БА, уровня контроля над ней и кратности использования КДБА. Отмечено преобладание синусовой брадиаритмии у детей с легкой и хорошо контролируемой БА. С увеличением тяжести заболевания и ухудшением контроля увеличивается количество больных с тахикардией, синусовой аритмией. У детей с неконтролируемой БА и частым использованием КДБА (более 8-9 раз в неделю) достоверно чаще регистрируются брадиаритмия, предсердный ритм, МВР и укорочение интервала PQ. Скорее всего, данные изменения связаны как с возрастными особенностями ВНС у наблюдаемых детей и наличием БА, в развитии которой важную роль играет влияние блуждающего нерва, так и с уровнем контроля и использования КДБА, влияющих на активацию симпатического отдела ВНС с последующим ее истощением, что приводит к доминированию вагуса у детей с тяжелым неконтролируемым течением заболевания.

С помощью ЭХО-КГ нами выявлялись «малые» аномалии сердца и дисфункция клапанного аппарата (табл. 32).



Таблица 32 — Структурные эхокардиографические особенности сердца у наблюдаемых больных с БА

Данные Эхо-КГ	Количество больных, n=95		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		
	n	%*	n	%*	
Аномальные хорды левого желудочка: – множественные	87	91,6	6	26,1	0,0005
Дисфункция клапанного аппарата:					
– пролапс митрального клапана I ст.	32	33,7	2	8,7	0,03
– митральная регургитация I ст.	88	92,6	9	39,1	0,0005
– трикуспидальная регургитация I ст.	80	84,2	12	52,2	0,003
– пульмональная регургитация I ст.	77	81,1	5	21,7	0,0005
Функционирующее овальное окно	23	24,2	2	8,7	P>0,05
Структурных изменений не выявлено	-	-	5	21,7	P>0,05

Прим.: \* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

У детей с БА, по данным ЭХО-КГ, достоверно чаще выявлялись изменения со стороны сердца (аномальные хорды левого желудочка, пролапс митрального клапана, регургитации митральная, трикуспидальная и клапана легочной артерии, функционирующее овальное окно) ( $p<0,001$ ). В контрольной группе данные изменения были найдены в единичных наблюдениях. Учитывая полученные данные, мы проанализировали изучаемые показатели в соответствии с тяжестью течения БА (табл. 33).

Как видно из таблицы, независимо от тяжести течения БА у всех детей зарегистрированы аномальные хорды левого желудочка, митральная, трикуспидальная и пульмональная регургитации ( $p>0,05$ ). Функционирующее овальное окно и пролапс митрального клапана были зарегистрированы только у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА (27,9%, n=20).

Таблица 33 — Структурные эхокардиографические особенности сердца у наблюдаемых больных с БА в сопоставлении с тяжестью БА

Данные ЭхоКГ	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Аномальные хорды левого желудочка: – множественные	18	78,3	41	93,2	28	100	6	26,1	$P_{3-4,2-4}<0,0005$ $P_{1-3,1-4}<0,05$
Дисфункция клапанного аппарата: – пролапс митрального клапана I ст.	2	8,7	12	27,3	18	64,3	2	8,7	$P_{1-2,2-4}<0,05$ $P_{1-3,3-4}<0,001$
– митральная регургитация I ст.	18	78,3	42	95,5	28	100	9	39,1	$P_{1-3}<0,03$ $P_{1-4}<0,01$ $P_{2-4,3-4}<0,0005$
– трикуспидальная регургитация I ст.	16	69,6	37	84,1	27	96,4	12	52,2	$P_{1-3}<0,03, P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,001$
– пульмональная регургитация I ст.	10	43,5	39	88,6	28	100	5	21,7	$P_{1-2,1-3,2-4,3-4}<0,001$
Функционирующее овальное окно	3	13,0	9	20,5	11	39,3	2	8,7	$P_{1-3}<0,003$
Структурных изменений не выявлено	-	-	-	-	-	-	5	21,7	$P>0,05$

Прим.: \* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

При сопоставлении данных ЭхоКГ с уровнем контроля за течением БА были получены результаты, представленные в таблице 34.

Таблица 34 — Структурные эхокардиографические особенности сердца у наблюдаемых больных с БА в сопоставлении с уровнем контроля

Данные ЭхоКГ	Уровень контроля				P
	контроль, n=29		не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%*	n	%*	
Множественные аномальные хорды левого желудочка	24	82,8	63	95,45	P> 0,05
Дисфункция клапанного аппарата:					
– пролапс митрального клапана I ст.	3	10,3	29	43,9	0,004
– митральная регургитация I ст.	24	82,8	64	97,0	P> 0,05
– трикуспидальная регургитация I ст.	23	79,3	57	86,4	P> 0,05
– пульмональная регургитация I ст.	18	62,1	59	89,4	0,002
Функционирующее овальное окно	2	6,9	21	31,8	0,02

\* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

Полученные данные аналогичны данным, соответствующим тяжести течения заболевания. При неконтролируемом и контролируемом течении БА выявлялись «малые» аномалии сердца, митральная и трикуспидальная регургитации ( $p>0,05$ ). Однако другие изменения (пролапс митрального клапана, пульмональная регургитация и ФОО) встречались достоверно чаще у детей с отсутствием контроля ( $p>0,01$ ).

Оценивая показатели эхокардиографии в соотношении с кратностью использования КДБА, мы получили результаты, представленные в таблице 35.

Таблица 35 — Структурные эхокардиографические особенности сердца у наблюдаемых больных с БА в сопоставлении с кратностью использования КДБА

Данные ЭхоКГ	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в день, 20		4-5 раз в день, 18		6-7 раз в день, 19		8-9 раз в день, 9		
	1		2		3		4		
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	
Множественные аномальные хорды левого желудочка	18	90,0	17	94,5	19	100	9	100	P> 0,05
Дисфункция клапанного аппарата:									
- пролапс митрального клапана I ст.	2	10,0	5	27,8	15	78,9	7	77,8	P <sub>2-3, 2-4</sub> <0,02
- митральная регургитация I ст.	19	95,0	17	94,5	19	100	9	100	P> 0,05
- трикуспидальная регургитация I ст.	15	75,0	17	94,5	18	94,7	7	77,8	P> 0,05
- пульмональная регургитация I ст.	15	75,0	18	100	18	94,7	8	88,9	P> 0,05
Функционирующее овальное окно	5	25,0	5	27,8	13	68,4	7	77,8	P <sub>2-3, 2-4</sub> <0,01

Прим.: \* — общее число наблюдений не соответствует 100% из-за наличия нескольких признаков у одного пациента.

Из указанных в таблице 35 данных видно, что в группе с неконтролируемым течением заболевания у детей с кратностью приема КДБА в ежедневном режиме и более достоверно чаще регистрировались ФОО ( $p<0,01$ ) и пролапс митрального клапана ( $p<0,01$ ).

Наличие малых аномалий сердца, по нашему мнению, вероятно, связано с нарушением процессов дифференцировки структур сердца во внутриутробном периоде на фоне неблагоприятного течения беременности, что достоверно чаще регистрировалось у матерей больных БА детей. Также эти изменения могут быть связаны с наличием у наблюдаемых детей синдрома дисплазии соединительной ткани, как и ПМК. Однако приступный период БА характеризуется повышением

внесосудистого сопротивления, влекущего за собой увеличение сосудистого сопротивления в легочных сосудах, что ведет к увеличению давления в правом желудочке. Увеличение объема циркулирующей крови (активация ренин-ангиотензиальдостероновой системы) и повышение АД за счет эндотелиальной дисфункции приводят к повышению минутного объема крови и давления в камерах сердца, которые способствуют появлению регургитации на клапане легочной артерии, наличию ФОО и ПМК. Согласно литературным данным, появление функционального ПМК может быть результатом наличия у детей вегетативной дисфункции. По данным А.М. Вейна и соавт., при ПМК в процесс вовлекается как симпатический, так и парасимпатический отделы ВНС и их функционирование происходит на более низком уровне. Для вегетативного статуса при ПМК характерно преобладание исходной симпатикотонии и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности. Гемодинамические нарушения (перегрузка объема левого желудочка – увеличение объема левого желудочка — вторичная митральная регургитация) играют ключевую роль в формировании ПМК. Существуют определенные трудности в оценке тяжести вторичной митральной регургитации, в связи с чем используются дополнительные клинические эффекты меньшей степени регургитации при наличии нарушенной систолической функции ЛЖ и повышенного исходного давления наполнения, соответствующие определенным этапам развития вторичной митральной регургитации у взрослых в соответствии с рекомендациями АНА / АСС 2014 года по ведению пациентов с пороком сердца (отчет Американской коллегии кардиологов. Целевая группа Американской кардиологической ассоциации по методическим указаниям). В связи с этим были проанализированы эхокардиографические показатели сердечной гемодинамики (табл. 36).

Таблица 36 — Результаты эхокардиографии у наблюдаемых больных с бронхиальной астмой

Количественные показатели ЭхоКГ	Легкая БА, n=23	Среднетяжелая БА, n=44	Тяжелая БА, n=28	Контрольная группа, n=23	P
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	
КДР, см	38,83±3,58	40,52 ±4,2	41,04 ±4,1	40,35± 3,8	P>0,05
КСР, см	24,08±2,8	24,63±2,6	25,26±2,7	24,65 ±2,6	P>0,05
КДО, мл	64,56±14,7	75,85±16,9	75,50±14,4	63,02 ±12,1	P<0.01
КСО, мл	20,47±6,1	21,76±6,3	22,81±5,3	21,93±5,6	P<0.05
УО, мл	45,9±11,2	54,09±11,1	52,65±9,4	42,05±8,9	P<0.01
МОК, мл/мин.	3277 ±535	3951 ±682	3887 ±414	3410±607	P<0.01
ФИ, %	64,9±1,7	69,15±1,9	69,17±2,2	69,81±2,5	P<0.01
ФУ, %	39,66±1,1	38,10±1,9	38,17±2,1	39,13±1,3	P>0,05
СИ, л/м <sup>2</sup>	3,34±0,5	3,14±0,9	3,03±0,8	3,48±0,9	P>0,05
S тела, м	1,02±0,2	1,15±0,3	1,18±0,2	1,14±0,2	P>0,05
МЖП	6,4±0,4	6,5±0,4	6,1±0,3	6,4±0,5	P>0,05
ЗСЛЖ	6,3±0,3	6,4±0,3	6,2±0,4	6,4±0,48	P>0,05
ММЛЖ	63,81±18,2	69,65±11,9	68,41±13,8	65,41±10,5	P<0.01
ОТС	0,29 ±0,03	0,32 ±0,05	0,31 ±0,05	0,28±0,25	P<0,05
ИОМ	0,98±0,10	1,15±0,2	1,1±0,1	1,034±0,2	P<0,05

Представленные данные свидетельствуют о достоверных различиях по ряду эхокардиографических показателей у больных с разной тяжестью течения БА. Так, у больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания выявлены отклонения показателей сердечной гемодинамики. В данной группе больных выявлено увеличение объемных показателей: ударного объема (УО), минутного объема крови (МОК), конечно-диастолического объема (КДО), конечно-систолического объема (КСО). Данные изменения связаны с наличием у детей гиперкинетического типа центральной гемодинамики, возникающего вследствие активации симпатического отдела ВНС в ответ на течение БА (приступный период и тяжесть течения), а также вызванного действием КДБА на ССС. Характеристики структурных показателей сердца — масса миокарда левого желудочка, индекс относительной толщины стенки (ОТС), индекс объем–масса (ИОМ) — также были достоверно выше ( $p<0,05$ ). Таким образом, нами получены

данные, свидетельствующие о наличии гемодинамических и структурных изменений у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА.

Таблица 37 — Результаты эхокардиографии у наблюдаемых больных с бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля

Количественные показатели ЭхоКГ	Уровень контроля		Р
	контроль, n=29	не контроль, n=66	
	М±σ	М±σ	
КДР, см	39,02 ±3,94	40,68 ±4,15	>0,05
КСР, см	24,12±2,73	24,96±2,64	>0,05
КДО, мл	68,75±15,3	75,63±16,01	<0,01
КСО, мл	20,65±6,1	22,15±5,83	<0,05
УО, мл	48,05±11,12	53,23±10,05	<0,01
МОК, мл/мин.	3384 ±623	3909±613	<0,01
ФИ, %	65,83±1,32	69,15±1,95	<0,05
ФУ, %	39,42±5,28	38,16±2,09	>0,05
СИ, л/м <sup>2</sup>	3,31±0,41	3,09±0,83	>0,05
S тела, м	1,12±0,24	1,17±0,25	>0,05
МЖП	6,4±0,38	6,2±0,37	>0,05
ЗСЛЖ	6,33±0,3	6,3±0,33	>0,05
ММЛЖ	64,28 ±19,84	69,24±19,27	<0,05
ОТС	0,29 ±0,02	0,31±0,18	<0,05
ИОМ	1,09±0,25	1,13±0,82	<0,05

При анализе эхокардиографических показателей в соответствии с уровнем контроля над БА нами были получены результаты, аналогичные при сопоставлении их с тяжестью течения заболевания. Также достоверно чаще регистрировалось увеличение как объемных показателей сердечной гемодинамики, так и структурных показателей сердца.

При оценке показателей, анализируемых в соответствии с кратностью применения КДБА, были получены следующие результаты. Достоверно чаще увеличение объемных показателей сердца и его структурных показателей регистрировалось у детей в группе с частотой использования КДБА 6-7 и 8-9 раз, что может свидетельствовать о влиянии данной группы препаратов на состояние ССС (табл. 38).

Таблица 38 — Результаты эхокардиографии у наблюдаемых больных с бронхиальной астмой в зависимости от кратности применения КДБА

Количественные показатели ЭхоКГ	Кратность применения КДБА				P
	2-3 раза в день, n=20	4-5 раз в день, n=18	6-7 раз в день, n=19	8-9 раз в день, n=9	
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ	
КДР, см	39,96 ±3,5	40,05 ±4,2	40,45 ±2,1	42,8± 2,6	P>0,05
КСР, см	24,1±2,9	24,63±2,6	25,4±2,3	26,18 ±1,8	P>0,05
КДО, мл	71,7±7,4	74,1±9,2	75,93±4,1	78,46 ±8,9	P<0,01
КСО, мл	21,1±4,1	21,97±3,9	22,36±3,1	23,95±3,9	P<0,05
УО, мл	48,4±10,9	52,04±9,7	53,95±10,2	53,45±9,4	P<0,01
МОК, мл/мин.	3490±329	3697 ±30	3884 ±231	3985±317	P<0,01
ФИ, %	67,4±1,67	67,95±2,01	69,24±1,9	69,55±2,0	P<0,01
ФУ, %	39,27±1,8	38,54±1,8	39,33±2,0	38,78±1,6	P>0,05
СИ, л/м <sup>2</sup>	3,23±0,5	3,18±0,8	3,2±0,7	3,19±0,4	P>0,05
S тела, м	1,03±0,1	1,14±0,3	1,15±0,3	1,17±0,3	P>0,05
МЖП	6,38±0,35	6,42±0,2	6,25±0,3	6,11±0,3	P>0,05
ЗСЛЖ	6,2±0,3	6,39±0,4	6,4±0,3	6,17±0,3	P>0,05
ММЛЖ	63,2±17,9	68,25 ±13,2	68,45±12,1	70,61±11,8	P<0,01
ОТС	0,30 ±0,02	0,31 ±0,04	0,31 ±0,06	0,32±0,05	P<0,05
ИОМ	1,082±0,1	1,11±0,1	1,14±0,2	1,14±0,1	P<0,05

Учитывая полученный результат, мы проанализировали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), который является одним из важных показателей развития структурных изменений миокарда и состояния центральной гемодинамики.

Пороговым значением наличия признаков ремоделирования миокарда считается значение ИММЛЖ выше 90–95 перцентилей в соответствии с возрастом (табл. 39).



Таблица 39 — Индекс массы миокарда левого желудочка в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых больных

Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23	
1		2		3		4	
M±σ	n (%)	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)
50–90 перцентилей							
32,1±4,5	23(100)	33,9±5,2	31(70,5)*	32,8±4,9	16 (57,2)*	33,2±4,9	23 (100)
90–95 перцентилей							
-	-	38,1±2,7	13(29,5)*	37,8±2,9	12(42,8)*	-	-
*P<0,001							

Из представленных в таблице 39 данных видно, что ИММЛЖ выше 90 перцентилей был выявлен у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. У детей из контрольной группы и с легким течением заболевания он находился в пределах 50–90 перцентилей.

Показатели ИММЛЖ также зависели от уровня контроля и кратности использования КДБА. Так, у детей с неконтролируемой БА в 37,9% (n=25, p=0,03) случаев он был выше 90 перцентилей. В остальных наблюдениях у детей с неконтролируемым течением и в группе с контролируемым течением данный показатель соответствовал норме (табл. 40).

Таблица 40 — Индекс массы миокарда левого желудочка в сопоставлении с уровнем контроля над БА у наблюдаемых больных

Уровень контроля					
контроль, n=29			не контроль, n=66		
1			2		
n	%	M±σ	n	%	M±σ
50–90 перцентилей					
29	100	33,3±3,8	41	62,1	32,5±4,7*
90–95 перцентилей					
-	-	-	25	37,9	38,6±3,1*
*P=0,03					

Распределение значений ИММЛЖ в соответствии с кратностью приема показало, что у детей, использующих препараты для купирования симптомов астмы более 6 раз в неделю, он был в диапазоне 90-95 перцентилей в большинстве наблюдений ( $p < 0,001$ ) (табл. 41). Это подтверждает наше предположение о развитии адаптивного ремоделирования миокарда в приступный период БА как результате влияния гемодинамической перегрузки объемом и давлением функционального характера, что может являться негативной предпосылкой для развития органических нарушений со стороны сердца у взрослых.

Таблица 41 — Индекс массы миокарда левого желудочка в сопоставлении с кратностью применения КДБА у наблюдаемых больных

Кратность применения КДБА							
2-3 раза в день, n=20		4-5 раз в день, n=18		6-7 раз в день, n=19		8-9 раз в день, n=9	
1		2		3		4	
M±σ	n (%)	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)	M±σ	n (%)
50–90 перцентилей							
31,7±4,8	20(100)	32,5±5,2	18(100)*	32,4±4,3	4(21,1)*	33,7±3,8	2(22,2)*
90–95 перцентилей							
-	-	37,5±3,2	3(16,7)*	38,1±3,5	15(78,9)*	37,7±3,9	7(77,8)*
*P < 0,001							

Далее нами было оценено состояние центральной гемодинамики у наблюдаемых больных.

При анализе типов центральной гемодинамики у больных с БА нами были получены следующие результаты (рис. 2).

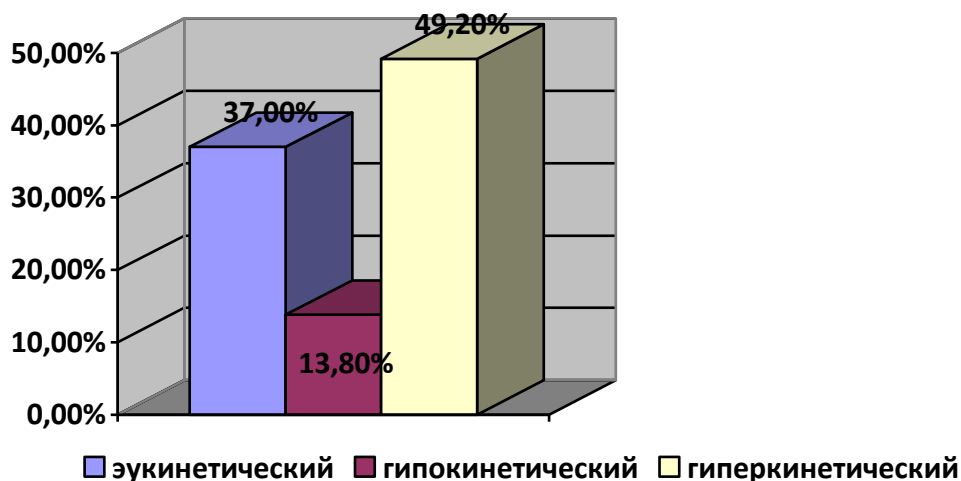


Рисунок 2 — Типы центральной гемодинамики у больных с БА

Из рисунка 2 следует, что у 37,0% (n=36) больных детей регистрировался нормальный эукинетический тип центральной гемодинамики. В большинстве наблюдений (49,2%, n=47) гиперкинетический тип был выявлен и у 13,8% (n=12) больных с гипокINETическим типом центральной гемодинамики.

При сопоставлении типов центральной гемодинамики с тяжестью БА у наблюдаемых детей нами были получены результаты, представленные в таблице 42.

Таблица 42 — Характеристика типов центральной гемодинамики в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых больных

Тип центральной гемодинамики	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Эукинетический	14	60,9	13	29,5	9	32,1	15	65,2	$P_{1-2, 3-4} < 0,03$ $P_{2-4} < 0,01$
Гиперкинетический	9	39,1	24	54,6	14	50	4	17,4	$P_{3-4} < 0,03$ $P_{2-4} < 0,01$
ГипокINETический	-	-	7	15,9	5	17,9	4	17,4	$P > 0,05$

Из таблицы следует, что у большинства детей контрольной группы регистрировался эукинетический тип центральной гемодинамики ( $p < 0,05$ ). В единичных наблюдениях с одинаковой частотой выявлены гипер- и гипокинетический типы.

Эукинетический тип центральной гемодинамики был характерен для больных с легкой БА (60,9%), а патологические варианты — для больных со среднетяжелой и тяжелой БА (69,5%,  $n=50$ ). Гиперкинетический тип центральной гемодинамики регистрировался в половине наблюдений в обеих группах ( $p < 0,03$ ), а гипокинетический — менее чем в 20% наблюдений с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

Мы сопоставили типы центральной гемодинамики с уровнем контроля над астмой и получили результаты, представленные в таблице 43.

Таблица 43 — Характеристика типов центральной гемодинамики у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над БА

Тип центральной гемодинамики	Уровень контроля				P
	Контроль, n=29		Не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%	n	%	
Эукинетический	20	68,9	16	24,2	0,0007
Гипокинетический	4	13,8	7	10,6	$P > 0,05$
Гиперкинетический	5	17,3	43	65,2	0,0005

Из таблицы 43 видно, что у детей с контролируемым течением БА доминировал эукинетический тип центральной гемодинамики ( $p > 0,05$ ), а гиперкинетический встречался только в 17,24% наблюдений. При неконтролируемом течении БА наиболее часто регистрировался гиперкинетический тип ( $p = 0,0005$ ), однако у 24,24% зафиксирован эукинетический тип центральной гемодинамики.

Аналогичные сопоставления проведены и с кратностью использования КДБА у наблюдаемых больных (табл. 44).

Таблица 44 — Распределение типов центральной гемодинамики в соответствии с кратностью применения КДБА

Тип центральной гемодинамики	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в день, 20		4-5 раз в день, 18		6-7 раз в день, 19		8-9 раз в день, 9		
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Эукинетический	18	20,0	2	11,1	-	-	-	-	$P_{1-2} < 0,001$
Гипокинетический	-	-	2	38,9	3	15,8	8	77,8	$P_{2-4, 3-4} < 0,001$
Гиперкинетический	2	10,0	14	77,8	16	84,2	1	11,1	$< 0,001$

Из представленных в таблице 44 данных видно, что в группе с неконтролируемым течением БА в сопоставлении с кратностью приема КДБА гиперкинетический тип центральной гемодинамики был характерен для детей, принимавших препараты для купирования симптомов астмы в ежедневном режиме ( $p < 0,001$ ), а гипокинетический тип регистрировался у детей с кратностью использования КДБА более 8-9 раз в неделю ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, проведенные расчеты типов центральной гемодинамики показали, что при неконтролируемом течении БА наиболее часто регистрируется гиперкинетический тип центральной гемодинамики ( $p < 0,001$ ). Гипокинетический тип центральной гемодинамики, формирующийся в результате развития гипоксемии, эндотелиальной дисфункции, снижения адаптивных возможностей симпатического отдела ВНС, активации механизма Франка-Старлинга во время приступного периода, приводящего к повышению общего периферического сопротивления, снижению минутного объема крови и сократительной функции сердца, регистрировался в большинстве наблюдений при неконтролируемой тяжелой БА с кратностью приема КДБА более 8-9 раз в неделю (39,4%,  $n=26$ ,  $p=0,01$ ) [11; 18; 19]. Гиперкинетический тип центральной гемодинамики также чаще встречался в группе больных со среднетяжелой и тяжелой БА, но с кратностью применения КДБА в ежедневном режиме (77,8%,  $n=14$ ,  $p < 0,001$ ).

Как было изложено в главе 3, большинство наблюдаемых больных имели также проявления синдрома вегетативной дисфункции. В связи с этим нами

изучен исходный вегетативный тонус и состояние вегетативной реактивности у наблюдаемых больных с БА, по данным кардиоинтервалографии.

Распределение детей с БА по исходному вегетативному тону представлено на рисунке 3.

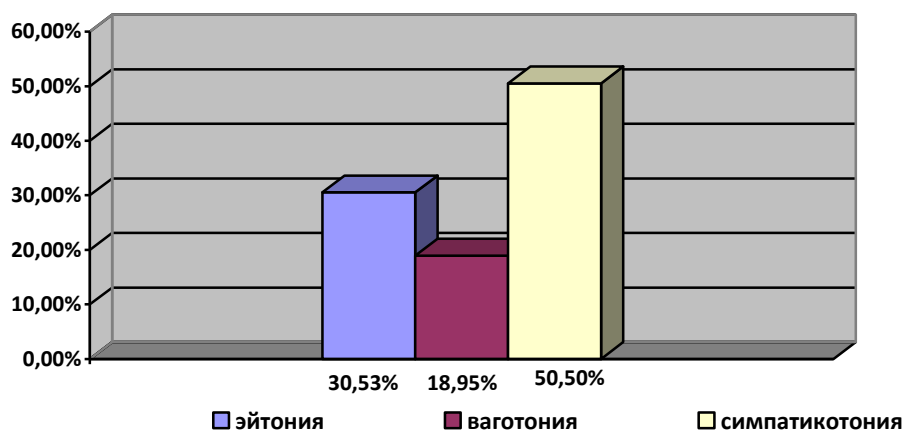


Рисунок 3 — Распределение больных с БА по исходному вегетативному тону

Из рисунка 3 видно, что с наибольшей частотой у наблюдаемых больных исходно регистрировались симпатикотония (50,52%, n=48), ваготония — в 18,95% (n=18) наблюдений, у трети детей — эйтония (30,53%, n=29).

При сопоставлении результатов исследования исходного вегетативного тону с тяжестью БА получены результаты, представленные в таблице 45.

Таблица 45 — Характеристика исходного вегетативного тону в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых больных

Исходный вегетативный тонус	Легкая БА, n=23		Среднетяжелая БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Эйтония	7	30,4	14	31,8	8	28,6	7	30,4	-
Ваготония	13	56,5	3	6,8	2	7,1	15	65,2	$P_{1-2, 2-4, 3-4} < 0,005$ $P_{1-3} < 0,001$
Симпатикотония	3	13,1	27	61,4	18	64,3	1	4,4	$P_{1-2, 1-3} < 0,001$ $P_{2-4, 3-4} < 0,006$

Представленные в таблице 45 данные показывают значимые различия между состоянием исходного вегетативного тонуса у детей контрольной группы и у детей, больных БА. Так, у большинства детей контрольной группы и у детей с легкой БА исходным вегетативным тонусом являлась ваготония ( $p < 0,001$ ), что соответствует возрастным характеристикам детей изучаемого возраста и наличию БА [22; 79; 93]. Поддержание гомеостаза во внутренней среде организма поддерживает трофотропная система с парасимпатическим влиянием на функционирование органов и систем. Эрготропная система, имеющая в своей основе симпатическую регуляцию, отвечает за реакцию организма на меняющиеся условия внешней среды. В норме эти системы находятся в условиях синергизма, и можно отметить лишь преобладание одной из них в соответствии с действием влияющих факторов. Младший школьный возраст характеризуется ростом мышечной массы, объема головного мозга, изменением взаимоотношения возбуждения и торможения в сторону торможения, функцию которого обеспечивает парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Таким образом, младший школьный возраст характеризуется преобладанием ваготонии, в меньшей степени — симпатикотонии. Дети с БА — это больные, которые имеют наличие гиперактивности дыхательных путей в виде повышенной чувствительности ирритативных рецепторов, при активации которых, в результате встречи с аллергеном, происходит адренергически-холинергический дисбаланс, приводящий к возбуждению блуждающего нерва, синтезу субстанции P и др. медиаторов воспаления, ведущих к развитию бронхоспазма. Само заболевание БА относится к психосоматическим и проявляется формированием психовегетативного синдрома и синдрома прогрессирующей вегетативной недостаточности, что выражается формированием СВД по ваготоническому типу [18; 19; 21; 97]. У больных со среднетяжелой и тяжелой БА преобладающим исходным вегетативным тонусом оказалась симпатикотония (61,36% — при среднетяжелой БА и 64,29% — при тяжелой БА). Полученные результаты свидетельствовали о напряжении или перенапряжении адаптационно-

компенсаторных механизмов на фоне недостаточной активации парасимпатического отдела.

Мы сопоставили состояние исходного вегетативного тонуса с уровнем контроля над БА и получили результаты, представленные в таблице 46.

Таблица 46 — Характеристика исходного вегетативного тонуса в сопоставлении с уровнем контроля у больных БА

Исходный вегетативный тонус	Уровень контроля				P
	Контроль, n=29		Не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%	n	%	
Эйтония	11	37,9	17	25,8	0,05
Ваготония	14	48,3	7	10,6	0,03
Симпатикотония	6	20,8	42	63,6	0,001

Из таблицы 46 следует, что состояние исходного вегетативного тонуса зависит от уровня контроля над БА. Так, у детей с хорошим уровнем контроля в половине наблюдений регистрировалась ваготония ( $p=0,05$ ), у 31,0% детей — эйтония. Симпатикотония была зафиксирована только у 20,7% детей. По-другому выглядит распределение исходного вегетативного тонуса у детей с неконтролируемым течением: в подавляющем большинстве у наблюдаемых больных выявлялась симпатикотония — 63,64% ( $p=0,001$ ), эйтония была зафиксирована у 25,76% детей, и в единичных наблюдениях — ваготония ( $p<0,005$ ). Установлена прямая корреляционная связь между частотой симпатикотонии и уровнем контроля над БА ( $r=0,59$ ).

Характеристика исходного вегетативного тонуса в сопоставлении с кратностью применения КДБА у наблюдаемых больных представлена в таблице 47.



Таблица 47 — Соотношение исходного вегетативного тонуса в соответствии с кратностью применения КДБА

Исходный вегетативный тонус	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Эйтония	15	75,0	1	5,6	1	5,6	-	-	$P_{1-2, 1-3} < 0,001$
Ваготония	1	5,0	-	-	2	10,5	4	44,4	$P_{3-4} < 0,04$
Симпатикотония	4	20,0	17	94,5	16	84,2	5	55,6	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,01$

При анализе полученных данных нами было отмечено, что в большинстве наблюдений эйтония регистрировалась у больных с частотой использования КДБА до трех раз в неделю (75,0%,  $r=0,89$ ). С увеличением кратности приема от 4-х до 7 раз в неделю достоверно чаще зафиксирована симпатикотония ( $r=0,87$ ). У детей, использовавших КДБА более одного раза в день, в равной степени регистрировалась как ваготония, так и симпатикотония ( $p < 0,03$ ). Таким образом, по мере увеличения кратности использования КДБА и ухудшения контроля над БА возрастает число детей с преобладанием парасимпатического отдела ВНС [100; 171; 198].

Нами изучены варианты вегетативной реактивности у наблюдаемых больных с БА (рис. 4).

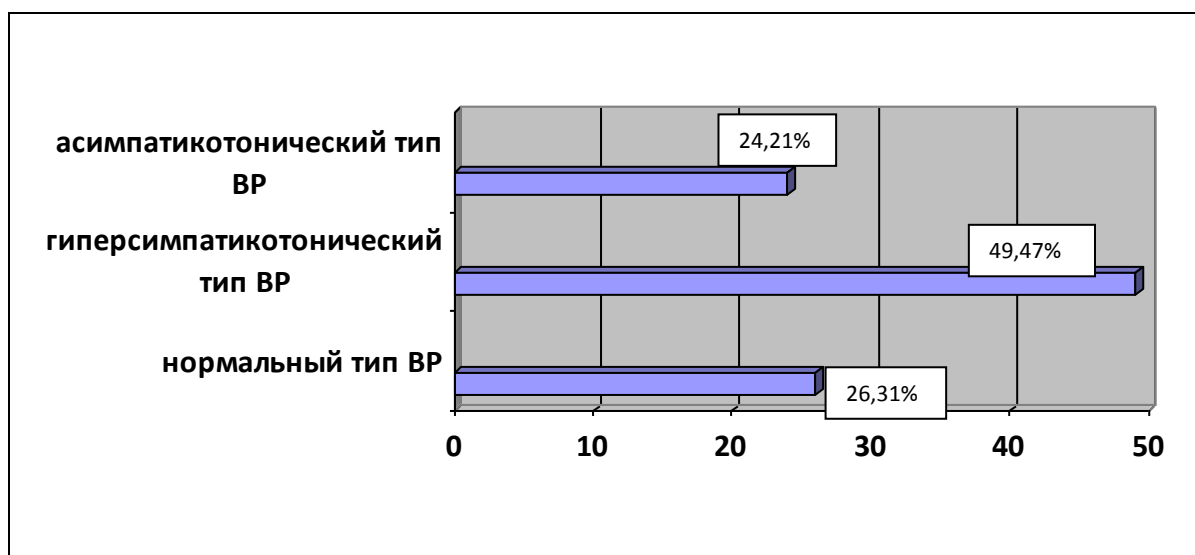


Рисунок 4 — Распределение по вариантам вегетативной реактивности больных с БА

Из рисунка видно, что почти у половины наблюдаемых больных зарегистрирован гиперсимпатикотонический вариант вегетативной реактивности (49,5%), с одинаковой частотой выявлены нормальный (26,3%) и асимпатикотонический (24,2%) варианты.

При сопоставлении вариантов вегетативной реактивности с тяжестью течения БА были получены результаты, представленные в таблице 48.

Таблица 48 — Характеристика вариантов вегетативной реактивности в сопоставлении с тяжестью БА у наблюдаемых больных

Варианты вегетативной реактивности	Легкая БА, n=23		Средняя тяжесть БА, n=44		Тяжелая БА, n=28		Контрольная группа, n=23		P
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальная	8	34,8	12	27,3	5	17,9	16	69,5	$P_{3-4} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,003$ $P_{1-4} < 0,03$
Гиперсимпатикотония	11	47,8	23	52,3	14	50,0	4	17,4	$P_{3-4} < 0,03$ $P_{2-4} < 0,01$
Асимпатикотония	4	17,4	9	20,4	9	32,1	3	13,1	-

Из таблицы 48 видно, что гиперсимпатикотонический вариант ВР был выявлен в половине наблюдений, независимо от степени тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ). Вероятнее всего, это связано с подавлением парасимпатического влияния ВНС и наступлением «аварийной» фазы в компенсаторно-адаптивных возможностях организма в условиях стресса. Нормальная ВР достоверно часто регистрировалась у детей с легкой БА (34,8%), а патологический асимпатикотонический тип ВР был выявлен у детей с тяжелым (32,1%) течением БА, что свидетельствует об истощении симпатического отдела ВНС и активации парасимпатического. Установлена прямая корреляционная связь между частотой выявления асимпатикотонии и тяжестью БА ( $r = 0,50$ ).

Таблица 49 — Характеристика вегетативной реактивности у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля над течением БА

Варианты вегетативной реактивности	Уровень контроля				Р
	контроль, n=29		не контроль, n=66		
	1		2		
	n	%	n	%	
Нормальная	13	44,82	12	18,18	<0,01
Гиперсимпатикотония	15	51,72	33	50,00	>0,05
Асимпатикотония	1	3,44	21	31,81	0,006

Нами проведено сопоставление вариантов вегетативной реактивности с уровнем контроля над течением БА (табл. 49).

Как показывают полученные данные, гиперсимпатикотония одинаково часто выявлялась при контролируемом и неконтролируемом течениях БА в 50% наблюдений. Нормальная ВР была характерна для детей с хорошим уровнем контроля ( $p < 0,01$ ). Асимпатикотония достоверно чаще встречалась у детей с отсутствием контроля ( $p = 0,006$ ).

Аналогичные сопоставления вариантов вегетативной реактивности мы провели с кратностью использования КДБА (табл. 50).

Таблица 50 — Соотношение кратности применения КДБА с типом вегетативной реактивности

Варианты вегетативной реактивности	Кратность применения КДБА								P
	2-3 раза в неделю, n=20		4-5 раз в неделю, n=18		6-7 раз в неделю, n=19		8-9 раз в неделю, n=9		
	1		2		3		4		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Нормальная	11	55,0	1	5,6	-	-	-	-	$P_{1-2} < 0,002$
Гиперсимпатикотония	6	30,0	15	83,3	10	52,6	2	22,2	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,002$
Асимпатикотония	3	15,0	2	11,1	9	47,4	7	77,8	$P_{1-3,1-4} < 0,01$ $P_{2-3,2-4} < 0,01$

Приведенные данные показывают, что при кратности использования КДБА до 3-х раз в неделю в половине случаев наблюдается нормальная ВР ( $p < 0,02$ ). Гиперсимпатикотония в подавляющем большинстве выявлена при использовании КДБА до 5-ти раз в неделю ( $p < 0,05$ ) со снижением числа наблюдений по мере увеличения применения препаратов, купирующих симптомы астмы (более одного раза в сутки), что характеризуется достоверным увеличением количества детей с асимпатикотонией ( $p < 0,01$ ).

#### 4.2 Математическая модель прогнозирования развития кардиоваскулярных нарушений у детей с бронхиальной астмой

На основании анализа полученных данных о состоянии сердечно-сосудистой системы у 95 детей с бронхиальной астмой, включенных в наше исследование, на этапе объективного осмотра и по результатам ЭКГ была рассчитана математическая формула прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений. Методом дискриминантного анализа было выделено 18 наиболее значимые признаки наличия или отсутствия кардиоваскулярных нарушений у наблюдаемых детей, которые были обработаны

в пакете прикладных статистических программ Statistica 6.1 (блок дискриминантного анализа). Среди выделенных параметров определены наиболее информативные — их 6. Линейное уравнение регрессии вероятности наличия риска развития кардиоваскулярных нарушений у наблюдаемых нами больных «У» создано методом пошаговой линейной регрессии с помощью пакета анализа Statistica 6.1. Получено значимое ( $p < 0,0001$ ) уравнение с коэффициентом множественной корреляции  $R = 0,92$ .

Предлагаемая модель прогнозирования риска развития кардиоваскулярных нарушений определяется следующим образом: на приеме у детского пульмонолога проводится оценка состояния пациента с БА по клиническим и электрокардиографическим данным, выбирается значение признака, которому присваивается определенный диагностический балл (наличие признака — 1 балл / отсутствие признака — 0 баллов). Полученные данные являются «входной информацией» о пациенте, которая подставляется в формулу для вычисления канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ).

Аналитически КЛДФ представлены следующим образом:

$A_1, A_2, \dots, A_6$  — клинические и инструментальные признаки наличия или отсутствия признаков нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с БА.

$A_1$  — исходная ЧСС (нормальная — коэффициент 1; тахикардия, брадикардия — коэффициент 0).

$A_2$  — ЧСС после физической нагрузки (прирост на 25% — коэффициент 1, отсутствие прироста — коэффициент 0).

$A_3$  — ЧСС через 5 минут после физической нагрузки (меньше исходной — коэффициент — 1; больше или равна исходной — коэффициент 0).

$A_4$  — наличие по результатам ЭКГ нарушения процессов реполяризации (наличие — коэффициент 1, отсутствие — коэффициент 0).

$A_5$  — жалобы на сердцебиение (жалобы присутствуют — коэффициент 1, отсутствие жалоб на сердцебиение — коэффициент 0).

A6 — наличие ВСД по смешанному типу — коэффициент 1; наличие ВСД по ваготоническому, симпатикотоническому типам — коэффициент 0.

Ki — коэффициент правила прогноза развития риска кардиоваскулярных нарушений, CONSTANT — свободный член ( $K_{n+1}$ ).

Исходно мы проанализировали информативность клинических и инструментальных признаков. Коэффициенты данных правила прогноза развития риска кардиоваскулярных нарушений представлены в таблице 51.

Таблица 51 — Коэффициенты правила прогноза исхода клинических и лабораторных данных

Признак	Коэффициент (Ki)
A1	0,317
A2	0,417
A3	0,361
A4	0,256
A5	0,494
A6	0,243
CONSTANT	1,543

При решающем правиле  $Y \leq 1,55$  у ребенка с БА прогнозируется развитие изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые требуют назначения соответствующей коррекционной терапии для предупреждения развития более значимых нарушений в состоянии здоровья. При  $1,5 \leq Y \leq 2,3$  предполагается средний риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, при значении  $Y \geq 2,3$  — высокий риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые требуют соответствующих лечебных мероприятий.

Алгоритм прогноза риска развития кардиоваскулярных нарушений (решающее правило). Вычисляется значение дискриминантной функции Y по формуле:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times A1 - 0,417 \times A2 + 0,361 \times A3 + 0,256 \times A4 + 0,494 \times A5 + 0,243 \times A6. \quad (3)$$

Чувствительность решающего правила составила 89,5%, специфичность — 91,3%. Эффективность алгоритма прогноза риска развития кардиоваскулярных нарушений у детей с БА по совокупности клинических и инструментальных признаков составляет 90,4%.

Решающее правило прогноза риска развития кардиоваскулярных нарушений было использовано у наблюдаемых детей. Результаты эффективности математической модели представлены в таблице 52.

Таблица 52 — Прогноз развития кардиоваскулярных нарушений у детей с БА в соответствии с решающим правилом

Прогноз	Число детей, включенных в исследование (n=95)
Низкий риск формирования кардиоваскулярных изменений	26
Средний риск формирования кардиоваскулярных изменений	37
Высокий риск формирования кардиоваскулярных изменений	32

Таким образом, из 95 наблюдаемых нами больных подавляющее большинство (70%) детей имеют средний и высокий риски кардиоваскулярных нарушений, требующих проведения лечебных мероприятий, и лишь 25% детей — низкий риск возникновения данных изменений.

### Клинический пример 1

1. Ребенок М., 7 лет. Наблюдается с диагнозом «Бронхиальная астма, аллергическая, тяжелая, частично контролируемое течение. Аллергический круглогодичный ринит. Синдром дефицита внимания. Дуодено-гастральный рефлюкс I-II степени».

Из анамнеза: ребенок от IV беременности, II родов; беременность протекала на фоне анемии, гестационного пиелонефрита, ожирения; роды срочные, оперативные; масса при рождении — 3500,0 г., длина — 53 см; вскармливание до

года — грудное; с двух лет — частые обструктивные бронхиты, ОРВИ 3-4 раза в год; выявлена аллергия на шерсть домашних животных (кошка), красные яблоки, корень солодки.

По данным спирографии: ОФВ1 — 67%, ФЖЕЛ — 78%.

Объективно: состояние удовлетворительное; жалобы на сердцебиение, одышку при физической нагрузке, утомляемость, потливость; ЧД — 20-22 дых. в минуту; ЧСС — 77 уд. в минуту, АД — 90/55 мм рт. ст.; носовое дыхание умеренно затруднено, выделения водянистого характера; кожа чистая, физиологической окраски; в легких при аускультации — везикулярное дыхание, хрипов нет, несколько удлинен выдох; тоны сердца ритмичные; живот мягкий, безболезненный; физиологические отправления в норме.

Проведена проба с физической нагрузкой (проба Шалкова):

- исходная ЧСС — 77 уд. в минуту;
- после проведенной физической нагрузки (20 приседаний) ЧСС — 98 уд. в минуту;
- после проведения пробы через 5 минут — 68 уд. в минуту.

По результатам ЭКГ: предсердный ритм, ЧСС — 70-75 уд. в минуту, нарушение процессов реполяризации.

Клиническая оценка вегетативной дисфункции — ВСД по смешанному типу.

Учитывая данные пациента, с помощью линейного уравнения регрессии произведен расчет вероятности наличия риска развития кардиоваскулярных нарушений:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times 0 - 0,417 \times 1 + 0,361 \times 1 + 0,256 \times 1 + 0,494 \times 1 + 0,243 \times 1 = 2,48. \quad (4)$$

Полученный результат  $Y=2,48$  свидетельствует о наличии у ребенка высокого риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы в дальнейшем, что требует назначения соответствующей терапии.



## Клинический пример 2

Ребенок Б., 10 лет. Наблюдается с диагнозом «Бронхиальная астма аллергическая, легкая, контролируемое течение. Вазомоторный ринит. Атопический дерматит».

Из анамнеза: ребенок от I беременности, I родов; беременность протекала на фоне анемии, угрозы невынашивания, ОРВИ, хронической фетоплацентарной недостаточности; роды срочные, оперативные; масса при рождении — 3874,0 г., длина — 52 см; вскармливание до года — искусственное; с года — регулярно обструктивные бронхиты, однократно — пневмония; выявлена сенсibilизация к белку коровьего молока, куриному яйцу.

По данным спирографии: ОФВ1 — 82%, ФЖЕЛ — 88%.

Объективно: состояние удовлетворительное; жалобы на непереносимость душных помещений, головную боль, утомляемость, потливость; ЧД — 18 дых. в минуту, ЧСС — 78 уд. в минуту, АД — 109/70 мм рт. ст.; носовое дыхание умеренно затруднено; кожа чистая, физиологической окраски; в легких дыхание везикулярное; тоны сердца ритмичные; живот мягкий, безболезненный; физиологические отправления в норме.

Проведена проба с физической нагрузкой (проба Шалкова):

- исходная ЧСС — 78 уд. в минуту;
- после проведенной физической нагрузки (20 приседаний) ЧСС — 63 уд. в минуту;
- после проведения пробы через 5 минут — 78 уд. в минуту.

По результатам ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС — 70-80 уд. в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков.

Клиническая оценка вегетативной дисфункции — ВСД по ваготоническому типу.

Учитывая данные пациента, с помощью линейного уравнения регрессии произведен расчет вероятности наличия риска развития кардиоваскулярных нарушений:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times 1 - 0,417 \times 0 + 0,361 \times 0 + 0,256 \times 1 + 0,494 \times 0 + 0,243 \times 0 = 1,482. \quad (5)$$

Полученный результат  $Y=1,482$  свидетельствует о наличии у ребенка низкого риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы в дальнейшем, что требует наблюдения и лечения основного заболевания.

Для иллюстрации анамнестических данных, особенностей развития и клинических проявлений отклонений в состоянии сердечно-сосудистой системы у ребенка с БА приводим следующий клинический пример.

### Клинический пример 3

Ребенок Я., 10 лет. Родился от I беременности, I родов. Матери 32 года, не работает; страдает атопическим дерматитом; СВД по ваготоническому типу. Отцу 35 лет, служащий, страдает гипертонической болезнью, полинозом.

Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды в сроке 40-41 недель, самостоятельные, с оценкой по Апгар 5/7 баллов. Масса при рождении — 3550 г., длина — 52 см. Выписан из роддома на 5-е сутки с диагнозом «Сочетанная гипоксия средней степени тяжести. Физиологическая желтуха».

На грудном вскармливании находился до 6-ти мес. В течение первого года жизни наблюдался у невролога с диагнозом «Перинатальное повреждение ЦНС гипоксически-травматического генеза средней степени тяжести, синдром пирамидной недостаточности, миотонический синдром, гипертензионно-гидроцефальный синдром». Получал курсы ноотропной терапии, вазоактивной терапии, физиолечение (массаж, парафиновые аппликации, электрофорез).

С двух лет у ребенка были зарегистрированы частые респираторные инфекции, острый обструктивный бронхит.

С 3-летнего возраста у ребенка регулярно раз в 3 месяца возникал бронхообструктивный синдром, развивающийся на фоне ОРВИ. В терапии купирования приступа были использованы бронхоспазмолитики — беродуал,

ИГКС — пульмикорт, препарат группы метилксантинов — эуфиллин. Обструктивный синдром купировался в течение 3-5 дней.

С 7-ми лет наблюдается пульмонологом с диагнозом «Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелая, частично контролируемое течение». Базисная терапия — бекламетазон 100 мкг 2 раза в день.

Из лабораторных исследований: при проведении спирограммы выявлено снижение показателей ФВД (ОФВ1 — 70%, ФЖЕЛ — 76%), при проведении специфического аллергологического исследования выявлена сенсibilизация к цитрусовым и шоколаду.

На фоне проводимой терапии приступы бронхиальной астмы повторяются раз в неделю. Родители купируют их самостоятельно посредством ингаляции беродуала и пульмикорта.

Из сопутствующей патологии — поллиноз.

На приеме были выявлены жалобы на частые приступы затрудненного дыхания в ночное время и утром, утомляемость, слабость, плохую переносимость транспорта, сердцебиение, периодически возникающее чувство нехватки воздуха, одышку после физической нагрузки.

При осмотре ребенка состояние удовлетворительное; телосложение правильное, физическое развитие среднее гармоничное; кожа физиологической окраски; акроцианоз; ЧД — 22 дыхания в минуту; одышки нет; дыхание везикулярное; хрипов нет; перкуторно-легочной звук; тоны сердца ритмичные, не изменены; границы сердца не расширены; ЧСС — 85 ударов в минуту; АД — 95/75.

Проба с физической нагрузкой: исходная ЧСС — 85 уд. в минуту, после проведенной физической нагрузки (20 приседаний) ЧСС — 92 уд. в минуту, после проведения пробы через 5 минут — 80 уд. в минуту.

Клиническая оценка вегетативной дисфункции — ВСД по симпатикотоническому типу.

Расчет вероятности наличия риска развития сердечно-сосудистых нарушений, с помощью линейного уравнения регрессии:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times 1 - 0,417 \times 0 + 0,361 \times 1 + 0,256 \times 1 + 0,494 \times 1 + 0,243 \times 0 = 2,337. (6)$$

(средний риск развития нарушений сердечно-сосудистой системы)

Результаты инструментального исследования:

- ЭхоКГ: трикуспидальная регургитация I степени; дополнительные хорды левого желудочка;
- КИГ: ИВТ — эйтония, ВР — гиперсимпатикотония;
- ЭКГ: синусовый ритм — 83-95 ударов в минуту; замедление AV-проводимости; синдром ранней реполяризации желудочков; ортозтаз — AV блокада I степени.

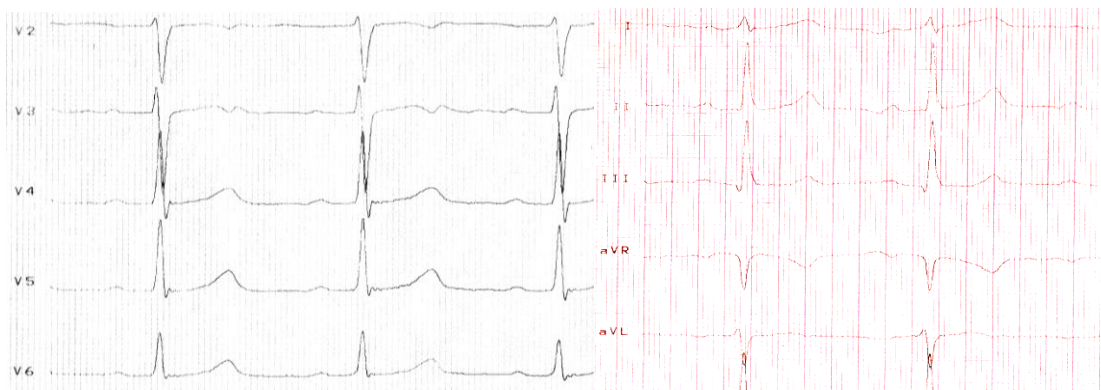


Рисунок 5 — Электрокардиограмма ребенка Я., 10 лет

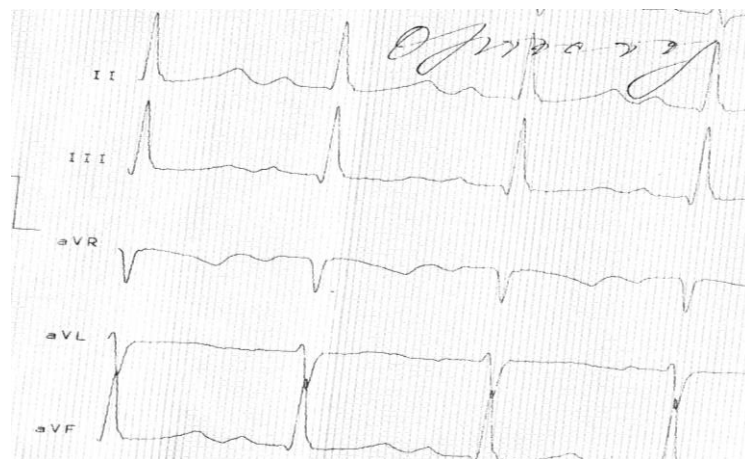


Рисунок 6 — Электрокардиограмма ребенка Я., 10 лет

По совокупности клинических и лабораторно-инструментальных исследований были выявлены ранний дебют заболевания и формирование среднетяжелого течения процесса БА на фоне перинатального повреждения ЦНС.

Клинически ребенок имеет проявления вегетативной дисфункции, подтверждаемые клиническими признаками и результатами лабораторных исследований. Расчет вероятности развития кардиоваскулярных нарушений с помощью линейного уравнения регрессии выявил средний уровень риска ( $Y=2,337$ ).

### Резюме

Таким образом, степень выраженности нарушений со стороны ССС у наблюдаемых нами детей зависит от тяжести течения БА, уровня контроля над ней и кратности применения КДБА.

У детей с легким течением БА, хорошим уровнем контроля и кратностью применения КДБА до 2-х раз в неделю в большинстве наблюдений регистрировались нормальные показатели АД, ЧСС и толерантности к физической нагрузке (увеличение ЧСС на 25% после 20 приседаний и возвращение к исходным показателям через 5 минут после его прекращения). По результатам ЭКГ выявлены нарушения сердечного ритма и проводимости в виде синусовой брадиаритмии, синусовой аритмии, блокады ножек пучка Гиса и нарушения процессов реполяризации. Эхокардиографическое исследование выявило у данной категории больных множественные хорды и наличие регургитаций – митральной, трикуспидальной и пульмональной. Тип центральной гемодинамики определялся как эукинетический ( $p<0,05$ ). ИВТ — эйтония, а вегетативная реактивность более чем в половине наблюдений ( $p<0,05$ ) — нормальная или гиперсимпатикотония.

Наиболее значимые нарушения были выявлены у детей со среднетяжелой и тяжелой БА, с отсутствием контроля и кратностью применения КДБА в ежедневном режиме. Показатели ЧСС и АД также были у этих детей в пределах возрастных значений. Однако 6,06% детей имели высокое нормальное АД, что определяло их в группу повышенного риска по развитию артериальной гипертензии, и увеличилось количество детей с тахикардией. Выявлено

нарушение толерантности к физической нагрузке в виде патологических изменение ЧСС. Так, на 20 приседаний у детей регистрировалось с одинаковой частотой как отсутствие прироста ЧСС ( $p < 0,05$ ), так и чрезмерное ее увеличение ( $p < 0,05$ ) с отсутствием контроля (66,66%;  $p = 0,0005$ ) и кратностью применения КДБА до 7-8 раз в неделю — (63,5%;  $p = 0,0038$ ). После прекращения физической нагрузки ЧСС в большинстве наблюдений была ниже исходной ( $p < 0,05$ ).

По результатам ЭКГ, у детей данной группы регистрировались синусовая тахикардия и синусовая аритмия, хотя наряду с этим у детей с более чем однократным приемом КДБА в день, регистрировались предсердный ритм, МВР и брадиаритмия ( $p < 0,02$ ). Нарушение внутрижелудочковой проводимости зафиксировано у 96,7% детей ( $n = 64$ ,  $p < 0,05$ ) (блокада ножек пучка Гиса), также зафиксированы нарушение процессов реполяризации с неконтролируемой БА (87,88%,  $p < 0,03$ ,  $r = 0,92$ ) и кратностью применения КДБА более 4-х раз в неделю (97,83%,  $n = 45$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,98$ ) и укорочение интервала P-Q (16,7%,  $n = 11$ ,  $p < 0,05$ ).

По данным ЭхоКГ, у всех детей регистрировались малые аномалии сердца, регургитации митральная, трикуспидальная и пульмональная, а также 45,4% ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,65$ ) ПМК и 16,7% ФОО ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,43$ ).

Также выявлены увеличения расчетных показателей — УО, МОК, КДО и КСО, характерных для наличия гемодинамических изменений у данной группы детей, а также ММЛЖ, ИОМ и ОТС, что может свидетельствовать о структурных изменениях миокарда. В связи с этим проанализирован ИММЛЖ, который был у 25 детей выше 90 перцентилей, и оценены показатели центральной гемодинамики. В подавляющем большинстве у наблюдаемых больных выявлен гиперкинетический тип центральной гемодинамики и лишь у 18,2% детей — гипокинетический. ИВТ в большинстве случаев регистрировался в виде симпатикотонии, а ВР была — гиперсимпатикотония и асимпатикотония.

Полученные результаты проведенных исследований показали, что уровень контроля над БА и использование КДБА для купирования приступа оказывают непосредственное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы 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), нарушение толерантности к физической нагрузке, признаки синдрома соединительнотканной дисплазии сердца («малые» аномалии сердца, ПМК), гемодинамические нарушения (гиперкинетический и гипокинетический типы центральной гемодинамики), признаки адаптивного ремоделирования сердца (увеличение ИММЛЖ). Данные изменения зависят от частоты использования КДБА. С увеличением кратности применения препаратов для купирования симптомов БА происходят активация симпатического отдела ВНС, изменение гемодинамики (гиперкинетический тип центральной гемодинамики) с последующим развитием гипокинетического типа центральной гемодинамики, что может носить прогностически неблагоприятный характер в отношении достижения контроля над БА и формирования органических изменений со стороны ССС.

Используя полученные данные, мы определили скрининг-критерии прогнозирования риска развития кардиоваскулярных нарушений у детей с БА. При первичном обращении пациента к детскому врачу-пульмонологу по совокупности клинических и инструментальных признаков можно предварительно определить группы риска и своевременно выбрать наиболее эффективную тактику дальнейшего наблюдения и лечения выявленных нарушений совместно с детским врачом-кардиологом для предотвращения формирования более серьезных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

## Глава 5.

# ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СО СРЕДНИМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОЦЕНКА ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ

### 5.1 Алгоритм проведения лечебно-профилактических мероприятий и наблюдения больных бронхиальной астмой младшего школьного возраста со средним и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений

Из группы взятых нами под наблюдение детей с БА (n=95) были выделены больные со средним и высоким рисками развития сердечно-сосудистых нарушений, требующими проведения лечебных мероприятий. Группа со средним риском составила 37 (38,9%) детей, из них 21,6% (n=8) — с тяжелой, 75,7% (n=28) — со среднетяжелой и 2,7% (n=1) — с легкой БА. Группу с высоким риском (n=32, 33,7%) составили дети с тяжелой (n=20, 62,5%) и среднетяжелой БА (n=12, 37,5%).

Лечение основного заболевания проводили в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013 г.). Для всех детей осуществлялся контроль функции внешнего дыхания с помощью проведения ежедневной пикфлоуметрии, по результатам которой проводилась коррекция базисной терапии наблюдаемых детей с целью достижения контроля над течением БА.

Совместно с детским врачом-кардиологом нами было проведено лечение выявленных нарушений. Комплекс проводимой терапии включал в себя лечение синдрома вегетативной дисфункции и коррекцию метаболических нарушений в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России (2013 г.).



Мониторинг за детьми осуществлялся педиатром, кардиологом и пульмонологом амбулаторно 1 раз в 3 месяца в течение 12 месяцев.

На протяжении всего периода наблюдения за детьми нами проводилась динамическая оценка показателей ЧСС, АД, результатов инструментальных методов исследования состояния ССС.

Полученные результаты состояния ССС у детей с БА сравнивались с показателями детей с БА группы сравнения, имеющих риск развития кардиоваскулярных нарушений и не получавших соответствующего лечения. Группа сравнения формировалась на приеме детского пульмонолога сплошным методом с использованием решающего правила прогноза риска развития кардиоваскулярных нарушений, по результатам которого 41 ребенок был со средним риском (из них 3 ребенка с легкой БА, 30 детей со среднетяжелой, 8 детей с тяжелой БА) и 28 детей — с высоким (из них 13 с тяжелой и 15 со среднетяжелой БА). Клинико-anamнестические данные были сопоставимы с показателями детей из основной группы.

Комплекс лечебных мероприятий включал в себя нейрометаболические препараты, улучшающие кровообращение, в том числе периферическую микроциркуляцию, и метаболические процессы нервной системы (никотиноил гамма-аминомасляная кислота), препараты магния (магния оротат, магния лактат дегидрат), энерготропные препараты (левокарнитин):

– никотиноил гамма-аминомасляная кислота — 25 мг 2 раза в день в течение 1 мес.;

– левокарнитин 20%-ый — 40 кап. 2 раза в день;

– магния оротат, магния лактат дегидрат — по 1 таб. 3 раза в день в течение 4-6 нед.

## 5.2 Эффективность восстановительного лечения детей с бронхиальной астмой со средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений

При сравнении результатов клинического и лабораторно-инструментального методов исследования после проведенных мероприятий по улучшению контроля над БА и лечения выявленных кардиоваскулярных нарушений через 6 месяцев наблюдения достоверных различий с показателями группы сравнения со стороны ССС не зарегистрировано.

В результате проведенных лечебных мероприятий через 12 месяцев нами были получены следующие результаты.

Мероприятия по улучшения контроля над БА включали в себя ревизию базисной терапии и снижение кратности использования КДБА. Для этого нами были проанализированы исходные данные о получаемой базисной терапии больными, находившимися под нашим наблюдением в соответствии с риском развития кардиоваскулярных нарушений (табл. 53).

Таблица 53 — Исходный объем базисной терапии для детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений

Группы медикаментов	Легкая БА, n=1		Среднетяжелая БА, n=28		Тяжелая БА, n=8	
	n	%	n	%	n	%
АЛТР	1	100	-	-	-	-
Беклометазона дипропионат 100-200 мкг/сут.	-	-	10	35,7	-	-
Беклометазона дипропионат >200-400 мкг/сут.	-	-	12	42,8	-	-
Будесонид ДПИ >200-400 мкг/сут.	-	-	4	14,3	-	-
Флутиказон пропионат 100-200 мкг/сут.	-	-	2	7,1	-	-
Флутиказон пропионат + Сальметерол 50/25мкг	-	-	-	-	6	75,0
Будесонид + формотерол 80/4,5 мкг	-	-	-	-	2	25,0

Анализ полученных данных показал, что в большинстве наблюдений больными из группы со средним риском развития сердечно-сосудистых нарушений использовались беклометазон дипропионат (низкие и средние дозы) (59,5%, n=22) ( $p<0,03$ ). Комбинированная терапия была зарегистрирована у 27,1% (n=10) больных и в основном состояла из фиксированной комбинации ИГКС и ДДБА. В единичных случаях использовалось сочетание флутиказона пропионата и сальметерола ( $p<0,01$ ).

Исходные данные проводимой базисной терапии в группе с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений у наблюдаемых детей представлены в табл. 54

Таблица 54— Исходный объем базисной терапии у детей с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений

Группы медикаментов	Среднетяжелая БА, n=12		Тяжелая БА, n=20	
	n	%	n	%
Беклометазона дипропионат 100-200 мкг/сут.	2	16,7	-	-
Беклометазона дипропионат >200-400 мкг/сут.	2	16,7		
Флутиказон пропионат 100-200мкг/сут.	8	66,7	-	-
Флутиказон пропионат + сальметерол 50/25мкг (100/50 мкг/сут.)	-	-	10	50,0
Будесонид + формотерол 80/4,5мкг (160-320/9-13,5 мкг/сут.)	-	-	10	50,0

Анализ полученных данных показал, что объем базисной терапии у детей с высоким риском развития сердечно-сосудистых нарушений определялся в большинстве наблюдений (87,5%, n=28,  $p<0,01$ ) использованием комбинированной терапии (ИГКС и ДДБА), включая фиксированную комбинацию (62,5%, n=20) у детей с тяжелой астмой. ИГКС (низкие и средние дозы в равной степени) получали 12,5% детей.

Таким образом, дети с высоким риском развития сердечно-сосудистых нарушений получали бета-2-адреномиметики в качестве базисной терапии в 3 раза чаще, чем дети со средним риском. В то же время все дети с

неконтролируемым течением БА дополнительно использовали КДБА для купирования симптомов астмы.

При оценивании техники проведения ингаляций было выявлено, что 37,7% (n=26) детей выполняли их неправильно. Использование спейсеров для доставки лекарственного средства при проведении ингаляции было нерегулярным у 42,1% (n=29) детей.

Изменение базисной терапии с целью достижения контроля над БА было направлено на адекватность проведения ингаляционной терапии (применение спейсеров для ДАИ, использование небулайзера, собственно техника выполнения ингаляции ДАИ и ДПИ), на максимально возможное снижение применения бета-2-агонистов, на использование средних доз ИГКС и КДБА по потребности на третьей ступени терапии и комбинации ИГКС + АЛТР на 4-ой ступени. Эффективность терапии определяли через 10-14 дней. Ревизия базисной терапии проводилась 1 раз в 3 мес.

Данные об объеме базисной терапии, получаемой наблюдаемыми детьми со средним риском сердечно-сосудистых нарушений, после проведения ее коррекции представлены в табл. 55.

Таблица 55 — Объем базисной терапии у детей со средним риском сердечно-сосудистых нарушений после проведения коррекционных мероприятий

Группы медикаментов	Легкая БА, n=1		Среднетяжелая БА, n=28		Тяжелая БА, n=8	
	n	%	n	%	n	%
АЛТР	1	100	-	-	-	-
Беклометазона дипропионат 100-200 мкг/сут.	-	-	2	5,4	-	-
Беклометазона дипропионат >200-400 мкг/сут.	-	-	6	16,2	-	-
Будесонид (небулайзер) >200-600 мкг/сут.	-	-	15	43,3	-	-
Флутиказон пропионат >200-500 мкг/сут. + АЛТР	-	-	5	13,5	-	-
Будесонид + формотерол 80/4,5 мкг (160/9 мкг/сут.)	-	-	-	-	8	100

В большинстве наблюдений для детей со среднетяжелой БА был использован будесонид в ингаляциях через небулайзер, одинаково часто применялись средние дозы беклометазона дипропионата и комбинация флутиказона пропионата с АЛТР, учитывая наличие у этих детей ярко выраженной клинической картины аллергического ринита. Всем детям, использовавшим ДАИ, был предложен способ доставки ингаляционного средства через спейсер. Дети с тяжелой БА получали фиксированную комбинацию будесонид + формотерол, с использованием техники гибкого дозирования препарата (Н.П. Княжевская, 2004 г.).

Объем базисной терапии у наблюдаемых детей с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений после проведения её коррекции представлен в таблице 56.

Таблица 56 — Объем базисной терапии у детей с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений после проведения коррекционных мероприятий (абс.,%)

Группы медикаментов	Среднетяжелая БА, n=12		Тяжелая БА, n=20	
	n	%	n	%
Будесонид >200-600 мкг/сут.	2	16,6	-	-
Флутиказон пропионат >500 мкг/сут. +АЛТР	10	83,3	-	-
Будесонид+формотерол 160-320 мкг/9-13,5 мкг/сут.	-	-	20	100

В группе с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений после проведения ревизии базисной терапии больные в большинстве наблюдений получали фиксированную комбинированную терапию будесонид + формотерол (62,5%) и 31,3% больных — сочетание ИГКС (флутиказон пропионат) в высоких дозах и АЛТР.

На фоне проведенного лечения и коррекции базисной терапии БА было отмечено сокращение применения КДБА. Так, дети со средним риском развития сердечно-сосудистых нарушений достоверно реже стали использовать КДБА «по

требованию», по сравнению с полученными до лечения данными и группой сравнения, показатели которых были идентичны. В 2 раза увеличилось количество больных, использующих КДБА менее 2-х раз в неделю ( $p=0,02$ ) и 2-3 раза в неделю ( $p=0,05$ ), что свидетельствует об улучшении контроля над БА в данной группе больных. Уменьшилось по отношению к группе сравнения количество детей, принимающих КДБА до 5-ти раз в неделю ( $p<0,05$ ) (табл. 57).

Таблица 57 — Кратность применения КДБА наблюдаемыми детьми со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения

Кратность использования бронхо-спазмолитиков	Средний риск, основная группа, n=37				$P_{1-2}$	Группа сравнения, n=41		$P_{2-3}$
	1		2			3		
	n	%	n	%		n	%	
Менее 2-х раз в неделю	6	16,2	15	40,5	0,02	5	7,3	$P<0,005$
2-3 раза в неделю	4	10,8	10	27,0	0,05	4	9,7	$P<0,05$
4-5 раз в неделю	7	18,9	5	13,5	$P>0,05$	13	31,7	$P<0,05$
6-7 раз в неделю	13	35,1	6	16,2	$P>0,05$	11	26,8	$P>0,05$
8-9 раз в неделю	7	18,9	1	2,7	0,025	8	19,5	$P<0,02$

В таблице 58 представлены показатели у детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений.

Таблица 58 — Кратность применения КДБА наблюдаемыми детьми с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения

Кратность использования бронхо-спазмолитиков	Высокий риск, основная группа, n=32				$P_{1-2}$	Группа сравнения, n=28		$P_{2-3}$
	1		2					
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%				
Менее 2-х раз в неделю	2	6,2	14	43,9	0,001	4	14,3	$P<0,02$
2-3 раза в неделю	6	18,7	6	18,7	$P>0,05$	5	17,8	$P>0,05$
4-5 раз в неделю	9	28,2	6	18,7	$P>0,05$	5	17,8	$P>0,05$
6-7 раз в неделю	9	28,2	4	12,5	$P>0,05$	8	28,7	$P>0,05$
8-9 раз в неделю	6	18,7	2	6,2	$P>0,05$	6	21,4	$P>0,05$

При анализе полученных данных, обобщенных в таблице 58, видно, что у детей из группы с высоким риском достоверно ( $p < 0,001$ ) увеличилось использование КДБА менее 2-х раз в неделю в сравнении с показателями до проведения лечебно-профилактических мероприятий в этой группе и по отношению к группе сравнения. Однако значимых различий кратности применения КДБА по остальным параметрам не выявлено, отмечается только тенденция к уменьшению их использования ( $p > 0,05$ ).

Уменьшение кратности использования КДБА «по требованию» свидетельствует, скорее всего, об улучшении контроля над БА у наблюдаемых нами детей.

Распределение наблюдаемых больных по уровню контроля за течением БА представлено в таблице 59.

Через 12 мес. у детей со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после проведенных лечебных мероприятий отмечена положительная динамика показателей функции внешнего дыхания и кратности обострений БА в течение года ( $p < 0,005$ ), что свидетельствует об улучшении состояния со стороны бронхолегочного процесса и изменении уровня контроля над БА. В 2,5 раза увеличилось количество детей, имеющих контролируемое течение БА ( $p < 0,03$ ), соответственно, уменьшилось количество больных с неконтролируемым течением БА ( $p < 0,04$ ). В группе сравнения достоверно чаще регистрировались наличие дневных симптомов заболевания ( $p < 0,05$ ), применение КДБА ( $p < 0,05$ ), частота обострений БА ( $p < 0,01$ ). В большинстве наблюдений (82,93%,  $p < 0,01$ ) мы нашли отсутствие контроля над БА у данной категории детей.

У детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений также отмечено достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания и уменьшение кратности обострений БА ( $p < 0,005$ ). Аналогичные результаты были получены при сопоставлении данных с группой сравнения, где достоверно чаще зафиксированы показатели ФВД в пределах 60-80% и обострений БА более 2-х раз в год ( $p = 0,0280$ ). Количество больных, имеющих контролируемое течение БА, увеличилось до 43,75% (до лечения — 6,25%,  $p < 0,002$ ), а с группой сравнения — в 3 раза ( $p < 0,03$ ) (табл. 60).

Таблица 59 — Распределение по уровню контроля больных со средним риском развития сердечно-сосудистых нарушений после 12 мес. наблюдения

Признаки		Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=41		P <sub>2-3</sub>
		1		2					
		До лечения		После лечения					
		n	%	n	%		n	%	
Дневные симптомы	Менее 2 в нед.	27	72,9	32	86,5	P>0,05	24	58,5	P>0,05
	Более 2 в нед.	10	27,1	5	13,5	P>0,05	17	41,5	P<0,02
Ограничение активности	Есть	17	45,9	11	29,7	P>0,05	20	48,8	P>0,05
	Нет	20	54,1	26	70,3	P>0,05	21	51,2	P>0,05
Применение бронхоспазмолитиков	2 и менее раз в нед.	26	70,3	32	86,5	P>0,05	25	60,9	P<0,03
	Более 2 раз в нед.	11	29,7	5	13,5	P>0,05	16	39,1	P<0,03
ФВД (ПСВ) от должного значения	≥ 80%	12	32,4	27	72,9	P<0,02	18	43,9	P<0,02
	60-80%	25	67,6	10	27,1	P<0,02	23	56,1	P<0,02
Обострение истекший год	1-2 раза	6	16,2	15	40,5	P<0,02	5	17,1	P<0,01
	Более 2 раз	31	83,8	22	59,5	P<0,02	36	82,9	P<0,01
Уровень контроля	не контроль	31	83,8	22	59,5	P<0,02	36	82,9	P<0,01
	контроль	6	16,2	15	40,5	P<0,02	5	17,1	P<0,01



Таблица 60 — Распределение по уровню контроля больных с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения

Признаки		Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
		1		2					
		До лечения		После лечения					
		n	%	n	%		3		
		n	%	n	%		n	%	
Дневные симптомы	Менее 2-х раз в нед.	9	24,2	17	53,1	P>0,05	9	32,1	P>0,05
	Более 2-х раз в нед.	23	71,8	15	46,9	P>0,05	19	67,9	P>0,05
Ограничение активности	Есть	28	87,5	16	50,0	P<0,005	23	82,1	P<0,03
	Нет	4	12,5	16	50,0	P<0,005	5	17,9	P<0,03
Применение бронхоспазмолитиков	2 в нед. и менее	26	81,3	29	90,6	P>0,05	22	78,6	P>0,05
	Более 2-х раз в нед.	6	18,7	3	9,4	P>0,05	6	21,4	P>0,05
ФВД (ПСВ) от должного значения:	≥ 80%	4	12,5	12	37,5	P<0,04	3	10,7	P<0,04
	60-80%	28	87,5	20	62,5	P<0,04	25	89,3	P<0,04
Обострение за истекший год	1-2 раза	2	6,3	14	43,7	P<0,002	4	14,3	P<0,04
	Более 2 раз	30	93,7	18	56,3	P<0,002	24	85,7	P<0,04
Уровень контроля	Не контроль	30	93,7	18	56,3	P<0,002	24	85,7	P<0,04
	контроль	2	6,3	14	43,7	P<0,002	4	14,3	P<0,03

Динамика предъявляемых наблюдаемыми нами детьми жалоб показала, что достоверно реже после проведенного лечения дети предъявляли жалобы вегетативного характера, а также жалобы на головокружение, головную боль, утомляемость, на наличие одышки после физической нагрузки и другие ( $p < 0,005$ ). В 2 раза сократилось количество жалоб на кардиалгии — 27,1% детей (до лечения — 59,5%,  $p = 0,01$ ), сердцебиение — 35,1% больных (до лечения — 78,4%,  $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты мы получили при сопоставлении показателей с группой сравнения, где характер жалоб был аналогичен жалобам, предъявляемым больными из основной группы до проведения лечения.

Структура жалоб после 12 мес. наблюдения и лечения представлена в таблице 61.

Анализируя жалобы детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений, мы увидели, что наиболее часто больные жаловались на головную боль (81,3%), слабость и утомляемость (71,9%), одышку при физической нагрузке (87,5%), кардиалгии (78,1%) и сердцебиение (71,9%).

Достоверных различий предъявляемых жалоб у больных из группы сравнения с основной группой найдено не было ( $p > 0,005$ ). В динамике наблюдения было зафиксировано достоверное уменьшение количества жалоб в основной группе больных, в сравнении с исходными данными и группой сравнения. Дети стали лучше переносить физическую нагрузку (50,0%,  $p < 0,004$ ), снизилось количество жалоб на сердцебиение (43,8% против 71,8% до лечения) и кардиалгии (50,0% против 78,1% до лечения) (табл. 62).

Таблица 61 — Структура жалоб больных со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес.

наблюдения и лечения

Жалобы	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%*	n	%*		n	%*	
Головная боль	26	70,3	9	24,3	P<0,001	28	68,3	P<0,001
Головокружение	14	37,8	3	8,1	P<0,01	12	29,2	P<0,04
Слабость, Утомляемость	28	75,7	11	29,7	P<0,001	29	70,7	P<0,002
Плаксивость	13	35,1	2	5,4	P<0,005	10	24,3	P>0,05
Нарушение сна	25	67,6	8	21,6	P<0,001	21	51,2	P<0,02
Непереносимость транспорта и душных помещений	17	45,9	5	13,5	P<0,01	12	29,3	P>0,05
Метеозависимость	15	40,5	2	5,4	P<0,002	10	24,4	P>0,05
Потливость	15	40,5	4	10,8	P<0,01	18	43,9	P<0,004
Одышка при физ. нагрузке	25	67,6	8	21,6	P<0,002	25	60,9	P<0,001
Чувство нехватки воздуха	10	27,1	3	8,1	P>0,05	8	19,5	P>0,05
Вздохи	12	32,4	5	13,5	P>0,05	8	19,5	P>0,05
Боли в сердце	22	59,5	10	27,0	P<0,01	26	63,4	P<0,004
Сердцебиение	29	78,4	13	35,1	P<0,001	25	60,9	P<0,01
Неприятные ощущения в области сердца	11	29,7	2	5,4	P<0,02	15	19,5	P<0,002
Обмороки	5	13,5	-	-	-	-	-	P>0,05

Прим.: \* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков.

Таблица 62 — Структура жалоб больных с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения

Жалобы	Высокий риск, основная группа n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=28		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%*	n	%*		n	%*	
Головная боль	26	81,2	15	46,8	P<0,01	18	64,2	P>0,05
Головокружение	17	53,1	6	18,7	P<0,01	17	60,7	P<0,04
Слабость, утомляемость	23	71,8	12	37,5	P<0,02	19	67,8	P<0,04
Плаксивость	6	18,7	1	3,1	P>0,05	10	35,7	P<0,005
Нарушение сна	15	46,8	5	15,6	P<0,02	12	42,8	P<0,05
Непереносимость транспорта и душных помещений	12	37,5	5	15,6	P>0,05	11	39,3	P>0,05
Метеозависимость	12	37,5	6	18,7	P>0,05	13	46,4	P<0,05
Потливость	7	21,8	2	6,2	P>0,05	7	25,0	P>0,05
Одышка при физ. нагрузке	28	87,5	16	50,0	P<0,004	24	85,7	P<0,01
Чувство нехватки воздуха	5	15,6	-	-	P>0,05	8	28,6	P<0,01
Вздохи	17	53,1	7	21,8	P<0,03	15	53,6	P>0,05
Боли в сердце	25	78,1	16	50,0	P<0,04	23	82,1	P<0,03
Сердцебиение	23	71,8	14	43,7	P<0,05	21	75,0	P<0,03
Неприятные ощущения в области сердца	12	37,5	7	21,8	P>0,05	3	10,7	P>0,05
Обмороки	-	-	-	-	-	-	-	-

Прим.: \* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков.

Исходная ЧСС, независимо от группы риска, в большинстве наблюдений была в пределах возрастной нормы. Нормальные показатели зарегистрированы у 78,38% (n=29) из группы среднего риска и у 65,63% (n=21) — из группы высокого риска. У трети наблюдаемых больных из группы с высоким риском была выявлена тахикардия (31,25%, n=10). В группе со средним риском лишь 16,22% (n=6) больных имели исходно тахикардию. Брадикардия зафиксирована в единичных случаях в обеих группах больных (5,41% — 2 ребенка из группы среднего риска; 3,13% — 1 ребенок из группы высокого риска). Такие же показатели исходной ЧСС были в группе сравнения: в группе со средним риском нормальная ЧСС была выявлена у 65,85% (n=27) больных, тахикардия — у 24,39% (n=10), брадикардия — у 9,76% (n=4). В группе с высоким риском нормальная ЧСС определена у 67,86% (n=19) детей, тахикардия — у 32,14% (n=9), брадикардии не выявлено ни в одном случае. Достоверных различий при сравнении групп не найдено ( $p>0,005$ ).

Таким образом, в большинстве наблюдений в сравниваемых группах исходная ЧСС была нормальной, однако обращает на себя внимание то, что в группе с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений (как в основной, так и в группе сравнения) дети чаще имеют исходно тахикардию ( $p>0,005$ ).

После 12 мес. от начала наблюдения нормальные показатели исходной ЧСС отмечены у большинства наблюдаемых детей. В группе среднего риска число наблюдений увеличилось и составило 35 больных (94,6%,  $p>0,005$  в сравнении с показателями до лечения), что достоверно различается с группой сравнения ( $p<0,004$ ). Тахикардия зафиксирована лишь в 2-х случаях (5,4%,  $p>0,005$ ) и достоверно не различалась с результатами до проведения лечебных мероприятий. В группе сравнения этот показатель был достоверно выше ( $p<0,05$ ). В группе детей с высоким риском достоверных различий показателей исходной ЧСС не выявлено. Нормальная ЧСС была выявлена у 78,13% (n=25,  $p>0,005$ ). Частота встречаемости детей, имевших тахикардию, имела только тенденцию к ее уменьшению (21,86%; n=7,  $p>0,005$ ). Таким образом, анализируя исходную ЧСС, отметим, что большинство детей имеют нормальную исходную ЧСС, однако в

группе с высоким риском у части больных зафиксирована исходная тахикардия, частота которой после проведения лечения незначительно уменьшается.

После проведения пробы с дозированной физической нагрузкой через 12 мес. наблюдения за детьми нами были получены следующие результаты. У наблюдаемых нами больных со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений в половине случаев (56,76% — в основной группе и 46,34% — в группе сравнения) регистрировали прирост ЧСС до 25%, что говорит о нормальной реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. В равной степени найдены патологические варианты реагирования ССС на физическую нагрузку как в виде отсутствия прироста ЧСС (21,62% — основная группа, 26,83% — группа сравнения), так и в чрезмерном увеличении ЧСС (21,62% — основная группа, 26,83% — группа сравнения). В динамике наблюдения после проведения лечебных мероприятий нами было отмечено достоверное увеличение количества детей с нормальным типом реагирования ССС на физическую нагрузку ( $p < 0,005$ ). Также значительно уменьшилось количество детей с патологическими вариантами реагирования в виде отсутствия прироста ЧСС (с 21,6% до 2,7%;  $p < 0,05$ ) и увеличения ЧСС более, чем на 25% (21,6% до 8,11%;  $p > 0,05$ ) (табл. 63).

Таблица 63 — Изменение частоты сердечных сокращений у детей со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после пробы с дозированной физической нагрузкой после 12 месяцев наблюдения, в сопоставлении с группой сравнения

Характеристика ЧСС	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%			n	
Нормальный вариант — увеличение ЧСС не более, чем на 25%	21	56,8	33	89,2	P<0,005	19	46,4	P<0,001
Патологические варианты:								
– нет прироста ЧСС	8	21,6	1	2,7	P<0,04	11	26,8	P<0,01
– увеличение ЧСС более, чем на 25%	8	21,6	3	8,1	P>0,05	11	26,8	P>0,05

У детей в группе с высоким риском в трети наблюдений, как в основной группе, так и в группе сравнения, выявлен нормальный тип реагирования ЧСС на физическую нагрузку. В большинстве наблюдений дети имели достоверно чаще (68,7%, n=22, p=0,006 в основной группе; 71,4%, n=20, p=0,004) патологический вариант реагирования, выявленный в равной степени в обеих группах. После лечения было зафиксировано достоверное увеличение числа детей с нормальным вариантом реагирования ЧСС на физическую нагрузку (p<0,02), хотя у трети из всех наблюдаемых нами больных сохранялся один из патологических вариантов, из которых преобладало увеличение ЧСС более, чем на 25% (25,0%), а в группе детей с отсутствием прироста ЧСС количество наблюдений достоверно снизилось (p<0,05) (табл. 64).

Таблица 64 — Изменение частоты сердечных сокращений у детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после пробы с дозированной физической нагрузкой после 12 месяцев наблюдений, в сопоставлении с группой сравнения

Характеристика ЧСС	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	п	%	п	%		п	%	
Нормальный вариант — увеличение ЧСС не более, чем на 25%	10	31,3	21	65,6	P<0,02	8	28,6	P<0,01
Патологические варианты:								
– нет прироста ЧСС	12	37,5	3	9,4	P<0,02	11	39,3	P<0,02
– увеличение ЧСС более, чем на 25%	10	31,2	8	25,0	P>0,05	9	32,1	P>0,05

Через 5 минут после физической нагрузки у больных со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений, в сравнении с полученными

показателями до лечения в основной группе и показателями в группе сравнения, достоверно возросло количество больных с ЧСС, соответствующей исходному уровню (78,4%, n=29, p<0,002). Более чем в 2 раза уменьшилось количество детей с ЧСС ниже исходного уровня (18,9%, n=7, p<0,01), в то же время частота наблюдений с ЧСС выше исходного имела лишь тенденцию к ее уменьшению (p>0,05) (табл. 65).

Таблица 65 — Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки у детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения, в сопоставлении с группой сравнения

Характер восстановления ЧСС	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%		n	%	
ЧСС соответствует исходной	13	35,1	29	78,4	P<0,002	19	46,3	P<0,02
ЧСС ниже исходной	19	51,4	7	18,9	P<0,01	18	43,9	P<0,04
ЧСС выше исходной	5	13,5	1	2,7	P>0,05	4	9,8	P>0,05

У детей из группы высокого риска картина оказалась несколько иной. До проведения лечебных мероприятий лишь треть детей имела ЧСС, соответствующую исходной через 5 мин. после физической нагрузки. В большинстве наблюдений ЧСС была либо ниже исходного значения, либо выше его, как в основной группе, так и в группе сравнения. В динамике наблюдения достоверно увеличилось количество наблюдаемых больных, имеющих ЧСС, соответствующую исходной (p<0,005). В группе больных, имеющих ЧСС выше и ниже исходной, их количество снизилось в два раза, но достоверных изменений нами выявлено не было (p>0,05) (табл. 66).



Таблица 66 — Изменение частоты сердечных сокращений через 5 минут после физической нагрузки у детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 месяцев наблюдения, в сопоставлении с группой сравнения

Характер восстановления ЧСС	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%			n	
ЧСС соответствует исходной	10	31,3	21	65,6	P<0,02	7	25,0	P<0,005
ЧСС ниже исходной	15	46,9	8	25,0	P>0,05	14	50,0	P>0,05
ЧСС выше исходной	7	21,8	3	9,4	P>0,05	7	25,0	P>0,05

Таким образом, из приведенных данных видно, что большинство детей со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений имеют нормальные показатели исходной ЧСС и вариант реагирования на физическую нагрузку. Патологические реакции на пробу с дозированной физической нагрузкой, вследствие проведенных коррекционных мероприятий, имели тенденцию к нормализации. В группе наблюдаемых нами больных с высоким риском нормальные показатели исходной ЧСС и нормальный тип реагирования ЧСС на физическую нагрузку зарегистрированы у трети больных. В большинстве случаев регистрировались патологические изменения ЧСС, которые после проведенного лечения имели лишь тенденцию к уменьшению. По нашему мнению, это связано с более глубокими нарушениями и снижением компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, что, скорее всего, связано с более длительным воздействием гипоксии и требует продолжения лечения детей данной группы.

При проведении стандартной ЭКГ и анализе ее результатов было отмечено, что у больных из группы со средним риском преимущественно регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости. В большинстве наблюдений, среди выявленных нарушений сердечного ритма, преобладала синусовая аритмия, в том числе брадиаритмия (р р<0,0005). Предсердный ритм был зафиксирован почти у трети детей (29,7%, n=11). Среди нарушений проводимости сердца основное место занимала блокада ножек пучка Гиса (62,2%, n=23 — основная группа, 60,98%, n=27 — группа сравнения). С такой же частотой были выявлены нарушения процессов реполяризации в миокарде в обеих группах наблюдения

(86,47%, n=32 — основная группа, 73,17%, n=30 — группа сравнения). После проведения лечения была отмечена положительная динамика по всем выявленным показателям. Достоверно уменьшилось количество детей, имеющих синусовую брадиаритмию ( $p=0,0005$ ) и блокаду ножек пучка Гиса (35,13%, n=13,  $p<0,005$ ). Предсердный ритм имел более стойкий характер, и на фоне проведенных лечебных мероприятий его частота выявления только незначительно снижалась ( $p>0,005$ ). Нарушения процессов реполяризации также имели достоверную тенденция к уменьшению (37,8%, n=14,  $p<0,005$ ) (табл. 67).

Таблица 67 — Результаты ЭКГ детей с бронхиальной астмой со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Данные ЭКГ	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%*	n	%*		n	%*	
ЭКГ соответствует норме	-	-	4	10,8	-	-	-	-
Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая брадиаритмия	34	91,9	12	32,4	P<0,0005	35	85,4	P<0,0005
Тахикардия	2	5,41	-	-	-	2	4,8	-
Предсердный ритм, миграция суправентрикулярного водителя ритма	11	29,7	8	21,6	-	9	21,9	-
Суправентрикулярная экстрасистолия	2	5,41	-	-	-	1	2,4	-
Блокада ножек пучка Гиса	23	62,2	13	35,1	P<0,04	27	60,9	P<0,02
Атрио-вентрикулярная блокада I-II ст.	4	10,8	2	5,41	-	2	4,8	-
Синоатриальная блокада I-II ст.	3	8,1	-	-	-	-	-	-
Укорочение PQ	1	2,7	-	-	-	4	9,7	-
Удлинение QTc	-	-	-	-	-	2	4,8	-
Нарушение процессов реполяризации (синдром ранней реполяризации)	32	86,5	14	37,8	P<0,01	30	73,2	P<0,005

Прим.: \*\* — общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких признаков.

У детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений в большинстве наблюдений в обеих группах были выявлены синусовая брадиаритмия ( $p < 0,05$ ), предсердный ритм ( $p < 0,05$ ), блокада ножек пучка Гиса ( $p < 0,005$ ), а также нарушения процессов реполяризации ( $p = 0,004$ ). Обращает на себя внимание то, что практически у каждого третьего ребенка с высоким риском выявлено укорочение интервала PQ (31,25%,  $n = 10$  — в основной группе и 21,43%,  $n = 6$  — в группе сравнения), что, скорее всего, свидетельствует о более глубоких нарушениях тканевого метаболизма на фоне течения БА в данной группе больных, а также о развитии электрической нестабильности работы миокарда на фоне изменений состояния ВНС. Анализируя результаты ЭКГ через год после начала восстановительного лечения и коррекции выявленных кардиоваскулярных нарушений, мы увидели достоверное уменьшение количества синусовой брадиаритмии ( $p < 0,005$ ). Частота выявления предсердного ритма несколько сократилась, но достоверной разницы показателей мы не нашли ( $p > 0,005$ ). Также не было зафиксировано ( $p > 0,005$ ) значимое снижение количества больных, имеющих блокаду ножек пучка Гиса, укорочение интервала PQ и нарушения процессов реполяризации (табл. 68).

В динамике наблюдений нами проводилось эхокардиографическое исследование. Достоверных различий размеров камер сердца, минутного, ударного объемов кровообращения, показателей сердечного выброса не выявлено ( $p > 0,005$ ).

Сократительная функция сердца у детей на фоне лечения соответствовала нормальным показателям, как и до начала лечения.

Распределение детей по характеристике типов центральной гемодинамики представлено в таблице 68.

Таблица 68 — Результаты ЭКГ детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Данные ЭКГ	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%			n	
ЭКГ соответствует норме	-	-	-	-	-	-	-	-
Нарушение сердечного ритма и проводимости: синусовая брадиаритмия	30	93,7	14	43,7	P<0,002	23	82,1	P<0,04
Тахикардия	2	6,2	1	3,1	-	3	10,7	-
Предсердный ритм, миграция суправентрикулярного водителя ритма	11	34,4	7	21,8	-	12	42,8	-
Супрвентрикулярная экстрасистолия	2	6,2	-	-	-	-	-	-
Блокада ножек пучка Гиса	22	68,7	17	53,1	-	19	67,8	-
Атриовентрикулярная блокада I-II ст.	3	9,4	2	6,3	-	-	-	-
Синоатриальная блокада I-II ст.	1	3,1	1	3,1	-	-	-	-
Укорочение PQ	10	31,3	7	21,8	-	6	21,4	
Удлинение QT	1	3,13	-	-	-	-	-	-
Нарушение процессов реполяризации	30	93,7	25	78,1	-	22	78,5	-

Таблица 69 — Характеристика типов центральной гемодинамики у детей с бронхиальной астмой со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Тип центральной гемодинамики	Средний риск, основная группа n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	п	%	п	%		п	%	
Эукинетический	12	32,4	25	67,6	P<0,01	14	34,2	P<0,01
Гипокинетический	5	13,5	2	5,4	-	5	12,2	-
Гиперкинетический	20	54,01	10	27,0	P<0,04	22	53,6	P<0,04

Исходно у больных со средним риском кардиоваскулярных нарушений, как в основной группе, так и в группе сравнения, в половине наблюдений регистрировали гиперкинетический тип центральной гемодинамики (54,05%, n=20 и 53,66%, n=22 соответственно; p<0,05). Треть детей в обеих группах имела эукинетический тип гемодинамики (32,43%, n=12, 34,15%, n=14 соответственно; p<0,01). Частота наблюдений гипокинетического типа была зафиксирована в единичных случаях в обеих группах. После проведенных лечебных мероприятий вновь была проведена оценка центральной гемодинамики. В 2 раза увеличилось количество детей с эукинетическим типом центральной гемодинамики в основной группе — 67,6% (n=25, p<0,01). Достоверная разница зарегистрирована и с группой сравнения (p<0,01). Достоверно сократилось количество больных с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики, в сравнении с основной группой (27,03%, n=10, p<0,04) и группой сравнения (p<0,04).

У больных БА в группе с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений так же, как и в группе со средним риском, преобладали дети с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики (59,38% — 19 детей в основной группе и 46,43% — 13 детей в группе сравнения; p>0,05).

Эукинетический тип гемодинамики выявлен у трети наблюдаемых нами больных в обеих группах (28,13%, n=9 и 35,71%, n=10 соответственно, p>0,05).

Гипокинетический тип встречался в 12,5% наблюдений.

После проведения лечения достоверного различия показателей выявлено не было. Увеличилось количество детей с эукинетическим типом гемодинамики. Так, в основной группе оно составило 16 больных (50,0%) против 9 пациентов (28,13%,  $p>0,05$ ) до лечения. С группой сравнения были аналогичные показатели, которые достоверно не различались ( $p>0,05$ ).

Частота гиперкинетического типа центральной гемодинамики показатели практически не изменила и имела только тенденцию к уменьшению. После лечебно-профилактических мероприятий количество детей в данной группе снизилось до 14 (43,75%,  $p>0,05$ ). Полученные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о более глубоких и стойких нарушениях, приводящих к нарушению компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, что требует более длительного наблюдения и лечения детей этой группы.

Результаты характеристики типов центральной гемодинамики у детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений представлены в таблице 70.

Таблица 70 — Характеристика типов центральной гемодинамики после 12 мес. наблюдения и лечения у детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений, в сопоставлении с группой сравнения

Тип центральной гемодинамики	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
эукинетический	9	28,13	16	50,0	-	10	35,71	-
гипокинетический	4	12,5	2	6,25	-	5	17,86	-
гиперкинетический	19	59,38	14	43,75	-	13	46,43	-

Оценивая частоту выявления клинических признаков вегетососудистых дисфункций по таблице А.В. Вейна (2000), после проведенного лечения, мы получили результаты, представленные в таблице 71.

Таблица 71 — Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Тип вегетативных нарушений	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=41		P <sub>2-3</sub>
	1		2			3		
	До лечения		После лечения					
	n	%	n	%			n	
СВД по ваготоническому типу	12	32,4	25	67,6	P<0,01	13	31,7	P<0,005
СВД по симпатикотон. типу	4	10,8	3	8,1	-	7	17,1	-
СВД по смешанному типу	21	56,8	9	24,3	P<0,01	21	51,2	P<0,005

Относительно детей со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений мы увидели, что в половине наблюдений, как в основной группе, так и в группе сравнения, регистрировалась СВД по смешанному типу (56,8%, n=21 и 51,2%, n=21 соответственно; p>0,05). Треть из всех детей имели СВД по ваготоническому типу (32,4% — основная группа и 31,7% — группа сравнения; p>0,05). Симпатикотония встречалась в единичных наблюдениях. После проведенных лечебных мероприятий было отмечено достоверное увеличение наблюдаемых нами больных, имеющих ваготонический тип вегетативной дисфункции (72,9%, n=25 против 32,4%, n=12 в этой же группе, p<0,01 и 31,7%, n=13 — в группе сравнения, p<0,005). С одной стороны, преобладание парасимпатического отдела ВНС можно рассматривать как фазу относительной ее компенсации, когда повышение активности одного из отделов ВНС компенсаторно влечет изменение другого отдела, хотя и является однонаправленным, но недостаточным. С другой стороны, учитывая снижение количества жалоб вегетативного характера у наблюдаемых детей и увеличение

клинических парасимпатических проявлений, можно свидетельствовать о нормализации работы ВНС, характерной для данного возраста и течения БА.

Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений через 12 мес. наблюдения и лечения представлены в таблице 72.

Таблица 72 — Характер и частота выявления синдрома вегетативной дисфункции у детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Тип вегетативных нарушений	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
СВД по ваготоническому типу	6	18,8	15	46,9	P<0,04	5	17,8	P<0,004
СВД по симпатикотон. типу	11	34,4	8	25,0	-	9	21,4	-
СВД по смешанному типу	15	46,8	9	28,1	-	14	50,0	-

При характеристике синдрома вегетативной дисфункции в группе детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений исходная картина была аналогична той, которая наблюдалась у больных БА, имеющих средний риск развития данных нарушений. Так, СВД по смешанному типу была выявлена у 15 детей (46,8%) в основной группе больных и у 14 пациентов (50,0%) из группы сравнения ( $p>0,05$ ). Почти в равной степени зарегистрирована СВД по ваготоническому и симпатикотоническому типам ( $p>0,05$ ). После проведения лечебно-профилактических мероприятий мы увидели, что достоверно почти в два раза возросло количество наблюдаемых нами больных с СВД по ваготоническому типу (с 18,7% до 46,88%  $p<0,004$ ), в большей степени — за счет пациентов, имевших до лечения смешанный тип вегетативной дисфункции. Однако достоверной разницы в этой группе больных нами выявлено не было и имелась



лишь тенденция к снижению (46,9% до лечения и 28,13% после лечения,  $p=0,197$ ). Количество наблюдаемых нами пациентов с СВД по симпатикотоническому типу осталось практически на том же уровне, что и до лечения ( $p>0,05$ ). Полученные результаты свидетельствуют, скорее всего, о наличии у этих детей фазы декомпенсации на вегетативном уровне, когда при сохранении повышенной активности одного из отделов ВНС вместо однонаправленных изменений другого отдела возникает его противоположная направленность (вместо компенсаторного повышения активности другого отдела она снижается) и определяется резко выраженное преобладание симпатического или парасимпатического отделов ВНС. В нашем случае — симпатикотония.

Наряду с объективным обследованием больных эффективность лечения оценивали методом кардиоинтервалографии (КИГ) (табл. 73).

Таблица 73 — Характеристика исходного вегетативного тонуса у детей с бронхиальной астмой со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Исходный вегетативный тонус	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения n=41		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
Эйтония	12	32,5	19	51,4	-	15	36,6	-
Ваготония	10	27,0	12	32,4	-	9	21,9	-
Симпатикотония	15	40,5	6	16,2	<0,04	17	41,5	<0,03

Исходный вегетативный тонус у наблюдаемых нами детей в основной группе со средним риском кардиоваскулярных нарушений (до лечения) и группе сравнения существенно не отличался. Одинаково часто была зарегистрирована эйтония и ваготония. Эйтонический характер исходного вегетативного тонуса, обеспечивающего нормальное состояние гомеостаза организма, вегетативную реакцию на средовые факторы, состояние компенсаторно-приспособительного

аппарата (его функционального резерва) составил 32,43% наблюдений в основной группе (n=12) и 36,59% (n=15,  $p>0,05$ ) в группе сравнения. Ваготония найдена у 27,03% (n=10) детей из основной группы и у 21,9% (n=9) в группе сравнения. Однако симпатикотония встречалась чаще в обеих группах наблюдения (основная группа — 40,54%, n=15, группа сравнения — 41,46%, n=17).

После проведения лечебно-профилактических мероприятий число детей с симпатикотонией достоверно снизилось (16,22% в сравнении с 40,54% детей основной группы и 41,46% группы сравнения;  $p<0,05$ ). Также прослеживалось увеличение наблюдаемых пациентов с ваготонией и эйтонией, но достоверных различий нами найдено не было ( $p>0,05$ ).

У детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений в большинстве наблюдений исходным вегетативным тонусом была симпатикотония (43,75% в основной группе и 46,43% в группе сравнения). В равной степени регистрировались эйтония и ваготония ( $p>0,05$ ). После проведенного лечения отмечено уменьшение количества больных с симпатикотонией (34,48%,  $p>0,05$ ), но достоверной разницы полученных результатов у наблюдаемых нами больных не выявлено. Число пациентов, имеющих ваготонию и эйтонию увеличилось незначительно ( $p>0,05$ ) (табл. 74).

Таблица 74 — Характеристика исходного вегетативного тонуса у детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Исходный вегетативный тонус	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
Эйтония	9	28,13	10	31,25	-	8	28,57	-
Ваготония	9	28,13	11	34,38	-	7	25,0	-
Симпатикотония	14	43,75	11	34,38	-	13	46,43	-

Оценивая варианты вегетативной реактивности (ВР) у наблюдаемых больных по данным КИГ, мы получили результаты, представленные в таблице 75.

Таблица 75 — Характеристика вариантов вегетативной реактивности у детей с бронхиальной астмой со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Варианты вегетативной реактивности	Средний риск, основная группа, n=37				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=41		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
Нормальная	10	27,0	23	62,2	P<0,01	11	26,8	P<0,005
Гиперсимпатикотония	21	56,8	11	29,7	P<0,04	23	56,1	P<0,04
Асимпатикотония	6	16,2	3	8,1	P>0,05	7	17,1	P>0,05

У детей со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений нормальная ВР определена у 10 человек (27,03%), что достоверно реже, чем гиперсимпатикотония ( $p<0,01$ ), которая доминировала в этой группе больных и встречалась у половины наблюдаемых детей. Асимпатикотонический тип ВР зафиксирован в единичных случаях. После проведенного лечения количество детей, имеющих нормальный тип ВР, достоверно увеличилось (62,16%,  $p<0,05$ ), соответственно уменьшилась частота встречаемости гиперсимпатикотонии ( $p<0,05$ ).

У детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений также преобладал гиперсимпатикотонический тип ВР. Однако обращает на себя внимание увеличение количества наблюдаемых нами больных с асимпатикотоническим типом ВР. Нормальная вегетативная реактивность установлена в единичных наблюдениях. В динамике наблюдения мы отметили достоверное увеличение количества детей с нормальной ВР ( $p=0,05$ ) в обеих группах. Уменьшилось число больных с асимпатикотонией и

гиперсимпатикотонией, но достоверных различий показателей не зафиксировано (табл. 76).

Таблица 76 — Характеристика вариантов вегетативной реактивности у детей с бронхиальной астмой с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений после 12 мес. наблюдения и лечения, в сопоставлении с группой сравнения

Варианты вегетативной реактивности	Высокий риск, основная группа, n=32				P <sub>1-2</sub>	Группа сравнения, n=28		P <sub>2-3</sub>
	До лечения		После лечения			n	%	
	n	%	n	%				
Нормальная	5	15,6	13	40,6	P<0,05	4	14,3	P<0,05
Гиперсимпатикотония	15	46,9	12	37,5	P>0,05	13	46,4	P>0,05
Асимпатикотония	12	37,5	7	21,9	P>0,05	11	39,3	P>0,05

### Резюме

В результате проведенных нами исследований было выявлено, что дети со средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений имеют изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Отмечено, что у детей с высоким риском развития эти изменения имеют более выраженный характер.

На основании результатов, полученных вследствие проводимых лечебно-профилактических мероприятий, мы заключили, что выявленные кардиоваскулярные нарушения имеют функциональный характер и что на фоне лечения в течение 12 месяцев улучшаются адаптационно-компенсаторные возможности вегетативной нервной системы, в том числе регулирующей сосудистый тонус. Однако у детей, имеющих высокий риск развития кардиоваскулярных нарушений, они требуют более длительной реабилитации.

Для иллюстрации приводим клинический пример.

#### Клинический пример 4

Ребенок Д., 11 лет. Родился от I беременности, I родов. Матери 35 лет, работает преподавателем в школе, страдает бронхиальной астмой. Отцу 37 лет, служащий, страдает гипертонической болезнью, хроническим бронхитом, поллинозом.

Настоящая беременность протекала на фоне гестоза первой половины беременности, анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии. Роды в сроке 38-39 недель, самостоятельные, с оценкой по Апгар 6/7 баллов. Масса при рождении — 3778 г., длина — 54 см, окр. головы — 35 см, окр. груди — 33 см.; выписан из роддома на 10-е сутки с диагнозом «Сочетанная гипоксия средней степени тяжести. Кефалогематома затылочной области. Судорожный синдром».

На грудном вскармливании находился до года. В течение первого года жизни наблюдался у невролога с диагнозом «Перинатальное повреждение ЦНС гипоксически-травматического генеза, средней степени тяжести, синдром пирамидной недостаточности, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости». Получал курсы ноотропной, вазоактивной терапии, физиолечение — массаж, парафиновые аппликации.

На первом году жизни однократно перенес острую респираторную вирусную инфекцию. В течение последующих 2-х лет у ребенка были зарегистрированы кишечная инфекция, ОРВИ, о. обструктивный бронхит.

С 3-летнего возраста у ребенка регулярно раз в 2-3 месяца возникал бронхообструктивный синдром, не связанный с респираторной инфекцией. В терапии купирования приступа были использованы бронхоспазмолитики — беродуал, ИГКС — пульмикорт, препарат группы метилксантинов — эуфиллин. Обструктивный синдром купировался в течение 2-3 дней.

С 4-летнего возраста наблюдался пульмонологом с диагнозом «Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелая, неконтролируемая». Базисная терапия — бекламетазон 100 мкг 2 раза в день.

Из лабораторных исследований: при проведении спирограммы выявлены снижение ФВД (ОФВ1 — 66%, ФЖЕЛ — 70%); специфическое аллергологическое исследование больному не проводилось.

На фоне проводимой терапии приступы бронхиальной астмы повторяются раз в неделю. Родители купировали их самостоятельно с помощью эуфиллина, лазолвана и беродуала (ингаляции).

Из сопутствующей патологии — поллиноз, аллергический конъюнктивит.

На приеме были выявлены жалобы на частые приступы затрудненного дыхания в ночное время и утром, утомляемость, слабость, плохую переносимость транспорта, сердцебиение, периодически возникающее чувство нехватки воздуха.

При осмотре ребенка состояние удовлетворительное. Телосложение правильное, физическое развитие среднее гармоничное. Кожа физиологической окраски. Акроцианоз. Розовый дермографизм. Отмечается небольшая заложенность носа. ЧД — 20 дыханий в минуту. Одышки нет. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Перкуторно-легочный звук. Тоны сердца ритмичные, не изменены. Выслушивается систолический шум малой интенсивности в IV–V межреберье слева от грудины. ЧСС — 98 ударов в минуту. АД — 109/74. После пробы с дозированной физической нагрузкой ЧСС — 93 удара в минуту, АД — 107/68. Через 5 минут после пробы ЧСС — 80 ударов в минуту, АД — 90/60. Клиническая оценка вегетативной дисфункции — ВСД по смешанному типу.

Результаты инструментального исследования:

- ЭхоКГ: трикуспидальная регургитация I–II степени; пульмональная регургитация I степени; дополнительные хорды левого желудочка; функционирующее овальное окно 2,5 мм;
- КИГ: ИВТ — эйтония, ВР — асимпатикотония;
- ЭКГ: синусовый ритм 80-90 ударов в минуту; синдром «наджелудочкового гребешка»; синдром ранней реполяризации желудочков; повышение биоэлектрической активности правого предсердия.

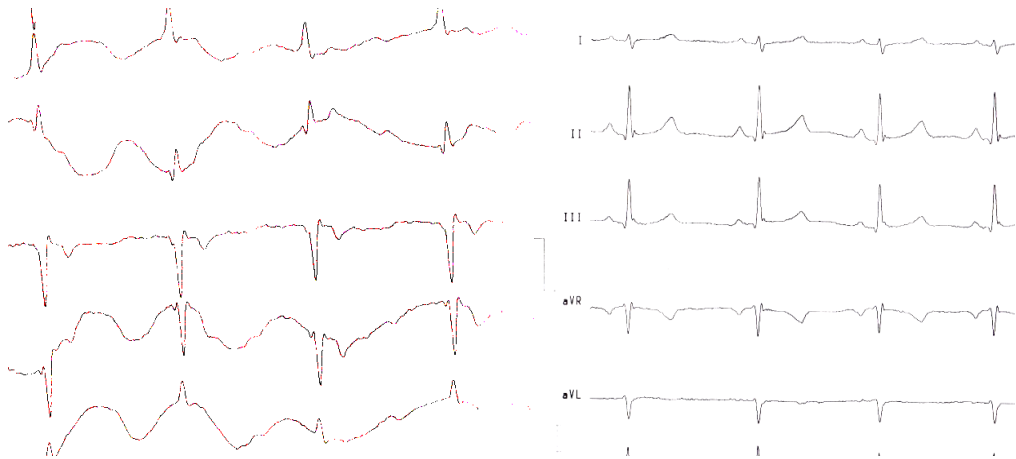


Рисунок 7 — Электрокардиограмма ребенка Д., 11 лет

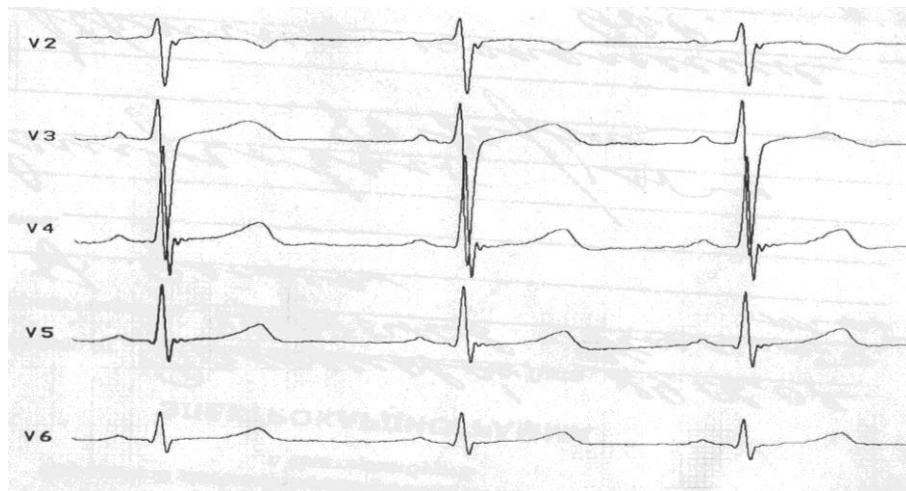


Рисунок 8 — Электрокардиограмма ребенка Д., 11 лет

С учётом данных пациента с помощью линейного уравнения регрессии произведен расчет вероятности наличия риска развития кардиоваскулярных нарушений:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times 0 - 0,417 \times 0 + 0,361 \times 1 + 0,256 \times 1 + 0,494 \times 1 + 0,243 \times 1 = 2,897 \quad (7)$$

Полученный результат  $Y=2,897$  свидетельствует о наличии у ребенка высокого риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы, что требует проведения соответствующего лечения.

После проведенной коррекции базисной терапии и лечения кардиоваскулярных нарушений в течение года ребенок обследован повторно.

При осмотре состояние ребенка удовлетворительное. Жалобы на периодически возникающую слабость, чаще — после физической нагрузки, потливость, неприятные ощущения в области сердца, вздохи. Кожа

физиологической окраски. Дермографизм розовый. В легких дыхание везикулярное. Хрипов нет. Тоны ритмичные, ясные. ЧСС — 85 ударов в минуту. АД — 88/75. После проведения пробы с физической нагрузкой ЧСС — 101 удар в минуту, АД — 96/52. Через 5 минут после проведения пробы ЧСС — 87 ударов в минуту, АД — 90/60. Клиническая оценка вегетативной дисфункции — ВСД по смешанному типу.

ЭхоКГ: трикуспидальная регургитация I степени; дополнительные хорды левого желудочка; функционирующее овальное окно 2,5 мм.

КИГ: ИВТ — эйтония, ВР — гиперсимпатикотония.

ЭКГ: синусовый ритм — 100–110 ударов в минуту; повышение БЭА правого предсердия.



Рисунок 9 — Электрокардиограмма ребенка Д., 11 лет

С помощью линейного уравнения регрессии повторно произведен расчет вероятности наличия риска развития сердечно-сосудистых нарушений:

$$Y = 1,543 - 0,317 \times 1 - 0,417 \times 1 + 0,361 \times 0 + 0,256 \times 0 + 0,494 \times 0 + 0,243 \times 1 = 1,052 \quad (8)$$

Полученный результат  $Y=1,052$  свидетельствует о наличии у ребенка низкого риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, проведенный нами мониторинг и систематическое лечение детей младшего школьного возраста, больных БА, оказались необходимыми и эффективными. Клиническое и инструментальное обследование детей показали отчетливую положительную динамику в состоянии сердечно-сосудистой системы.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма у детей является на сегодняшний день актуальной проблемой для педиатрии. В последние годы более пристальное внимание уделяется состоянию сердечно-сосудистой системы у больных БА, т.к. она наряду с дыхательной системой вовлекается в патологический процесс. До настоящего времени остаются неизвестными механизмы, определяющие формирование изменений сердечно-сосудистой системы у больных БА.

Изменения сердечно-сосудистой системы при БА в детском возрасте привлекают внимание многих специалистов, что связано с необходимостью разработки тактики ведения и диспансерного наблюдения больных. В педиатрической практике важной является оценка состояния сердца у детей вследствие возможного риска развития осложнений в более старшем возрасте, таких как нарушения ритма и проводимости, легочная гипертензия.

Исследования последних лет показали взаимосвязь тяжести течения детской бронхиальной астмы с формированием кардиоваскулярных расстройств — нарушений сердечного ритма и проводимости, метаболических и структурных изменений миокарда. Однако пристальное внимание в настоящее время уделяется уровню контроля над БА. В руководстве *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA, 2019 г.) подчеркивается, что целью лечения бронхиальной астмы является достижение и поддержание контроля над заболеванием. Неконтролируемая БА часто связана с бесконтрольным использованием препаратов, купирующих симптомы астмы. Короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты негативно влияют на ССС и приводят к развитию адренергического дисбаланса, который сопровождается нарушением сегментарной и надсегментарной активности ВНС, что проявляется уменьшением ВСР и служит неблагоприятным фактором развития сердечных аритмий.

Исходя из изложенного, мы поставили следующие цели исследования: проведение анализа влияния уровня контроля над БА на развитие

кардиоваскулярных нарушений у детей раннего школьного возраста, оценка возможности прогнозирования формирования кардиоваскулярных нарушений, обоснование необходимости кардиологического мониторинга и оценка его эффективности.

Задачи исследования заключались в изучении анамнестических данных, показателей физического развития, клинических особенностей течения бронхиальной астмы и состояния сердечно-сосудистой системы у детей с различной тяжестью БА, уровня контроля и кратности применения КДБА по результатам клинического и инструментального обследований. На основании полученных данных — разработать математическую модель прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений, выделить группы среднего и высокого риска, провести лечебно-профилактические мероприятия с мониторингом кардиоваскулярных нарушений на фоне лечения и оценить его эффективность.

Критерием включения в исследование явился возраст детей от семи до двенадцати лет, страдающих легкой, среднетяжелой или тяжелой БА, наблюдающихся у пульмонолога. Наблюдение и лечение у кардиолога отсутствовали.

Для решения поставленных задач нами было предпринято 3-этапное исследование. На первом этапе проведены ретроспективно-проспективное когортное клиническое и инструментальное обследования 95 детей в возрасте от 7 до 12 лет с различным течением бронхиальной астмы и уровнем контроля над ней. Средний стаж заболевания больных составил  $5,96 \pm 2,156$  года (1-10). Набор материала проводился сплошным методом.

На втором этапе исследования, при использовании решающего правила прогноза, были выделены три группы больных с легким, средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений.

На третьем этапе для детей со средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений были проведены коррекционные медикаментозные мероприятия с оценкой их эффективности в сопоставлении с

группой сравнения (дети с БА, имеющие соответствующий риск развития кардиоваскулярных нарушений, без медикаментозной коррекции).

Анализ анамнестических данных показал, что у детей с БА, взятых нами под наблюдение, достоверно чаще присутствовала наследственная отягощенность со стороны обоих родителей по заболеваниям органов дыхания (в том числе БА — 50,53%), кровообращения (артериальная гипертензия — 48,42% и нарушения сердечного ритма — 10,53%), нервной системы, по atopическим заболеваниям как со стороны матери, так и со стороны отца. Тяжесть течения БА у наблюдаемых детей коррелировалась с наличием в семье со стороны обоих родителей БА (21,42%,  $p=0,027$ , ОШ=2,26), БА с НЦД (35,7%,  $p=0,014$ , ОШ=1,98) и заболеваниями органов кровообращения (21,43%,  $p=0,027$ , ОШ= 2,35).

Течение беременности осложнялось развитием преэклампсии (64,21%,  $p=0,0077$ , ОШ=4,10), ХФПН (54,74%,  $p=0,0099$ , ОШ=4,35), угрозы невынашивания (48,42%,  $p=0,0374$ , ОШ=3,38), что было не характерно для детей из контрольной группы. Большинство детей родились доношенными (82 ребенка, 86,31 %) с массой тела 3000-4000 г., с гармоничным физическим развитием.

Наблюдаемые дети, как правило, рождались с гипоксией, частота которой коррелировалась с тяжестью БА ( $r + 0,52$ ), что в последствии привело к формированию ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза (легкая БА – 43,48%,  $p>0,05$ , среднетяжелая БА — 75,0%,  $p < 0,01$ , тяжелая БА — 85,72%,  $p < 0,003$ , в сравнении с контрольной группой — 39,13%).

Установлено, что у 51,58% наблюдаемых больных начало заболевания фиксировалось в раннем детском возрасте или в возрасте 4-6 лет (33,68%).

При анализе сопутствующей патологии у наблюдаемых детей было отмечено наличие atopического дерматита с раннего возраста (60,0%,  $n=57$ ) и аллергического ринита (62,4%,  $n=61$ ). На момент проведения нашего исследования atopический дерматит выявлен у 68,42% детей. Аллергические реакции (гастроинтестинальная пищевая аллергия, лекарственная, поливалентная) зарегистрированы у 77 детей (81,05%). Глистно-паразитарная инвазия (лямблиоз) была выявлена у 26,35% детей, резидуальная цереброорганическая

недостаточность — у 13,68%, болезни органов дыхания (хронический синусит, хронический тонзиллит, полиноз) — в 100% случаев.

Физическое развитие обследуемых нами детей различалось в соответствии с тяжестью течения БА. У детей с легкой БА чаще регистрировали среднее (73,0%) и высокое (26,1%) гармоничное развитие, что достоверно не различалось с показателями физического развития пациентов из контрольной группы ( $p > 0,05$ ), в отличие от среднетяжелой и тяжелой БА, где зафиксировано дисгармоничное физическое развитие с избытком массы тела (среднетяжелая БА — 30,6%,  $p = 0,049$ ; тяжелая БА — 50,1%,  $p = 0,01$ ), что было подтверждено при подсчете индекса массы тела ( $p < 0,05$ ).

Анализируя клинические характеристики течения БА у наблюдаемых больных мы выявили, что дети со среднетяжелой (79,5%,  $p = 0,0005$ ) и тяжелой (92,8%,  $p = 0,005$ ) БА имели в большинстве наблюдений неконтролируемое (69,5%,  $n = 66$ ) её течение и дополнительно к базисной терапии использовали КДБА «по требованию».

Клиническая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы показала наличие у всех больных с БА 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 ( $p < 0,005$ ). Такая же закономерность прослеживалась у детей со среднетяжелой и тяжелой БА в сравнении с легкой БА и контрольной группой.

При клинической оценке состояния вегетативной нервной системы, с помощью таблиц А. В. Вейна, была зарегистрирована зависимость типа вегетативных дисфункций от тяжести БА и уровня контроля над ней. Так, дети с легкой БА (47,82%) и дети контрольной группы (47,82%) достоверно чаще имели ваготонический тип СВД, а дети со среднетяжелой и тяжелой БА — симпатикотонический или смешанный типы ( $p < 0,05$ ). Анализ клинической оценки характера и частоты выявления синдрома вегетативной дисфункции в сопоставлении с уровнем контроля над БА показал наличие у детей с

контролируемой БА СВД по ваготоническому типу (75,86%,  $n=22$ ,  $p=0,005$ ), при неконтролируемом течении БА зафиксировано увеличение количества детей, имеющих СВД по смешанному (56,06%,  $n=37$ ,  $p=0,003$ ) и симпатикотоническому типам (31,82%,  $n=21$ ,  $p=0,006$ ).

Исходные показатели ЧСС, независимо от уровня контроля, у 69 детей (72,6%) были в пределах возрастной нормы. У остальных больных в группе с неконтролируемым течением БА нами регистрировалась тахикардия (27,2%,  $n=18$ ,  $p=0,017$ ), в группе с контролируемой БА (24,1%,  $n=7$ ,  $p < 0,05$ ) — брадикардия. Показатели артериального давления также в большинстве наблюдений ( $n=87$ , 91,5%) были нормальными — меньше 90 перцентилей для соответствующего возраста, пола и роста. В группе детей с неконтролируемым течением БА в 6,1% ( $n=4$ ) случаев выявлено «высокое нормальное АД» (в диапазоне от 90 до 95 перцентилей), относящее этих детей к группе риска по развитию артериальной гипертензии. Артериальную гипотензию имели 13,8% больных с контролируемой БА ( $p > 0,05$ ).

Проведенная проба Шалкова показала наличие у наблюдаемых детей нарушения толерантности к физической нагрузке (20 приседаний за 30 сек.). С нарастанием тяжести бронхолегочного процесса возрастало число больных с патологическими вариантами изменения ЧСС на физическую нагрузку. Достоверно чаще они наблюдались в группе больных со среднетяжелой БА (47,72%,  $p=0,0117$ ), в сравнении с легкой БА (13,04%), группой контроля (8,69%,  $p=0,004$ ), тяжелой БА (71,42%,  $p=0,0007$ ), а также у детей с отсутствием контроля (66,66%,  $p=0,0005$ ) и кратностью применения КДБА до 7-8 раз в неделю (63,5%,  $p=0,0038$ ). После прекращения физической нагрузки через 5 мин. ЧСС в большинстве наблюдений была ниже исходной ( $p < 0,05$ ).

По результатам ЭКГ у всех больных регистрировали патологические изменения. У детей с неконтролируемым течением заболевания и приемом дополнительно КДБА более 4-х раз в неделю, как и у детей со среднетяжелой и тяжелой БА, нарушения сердечного ритма регистрировали в виде тахикардии, синусовой аритмии ( $p < 0,05$ ). Предсердный ритм и эпизоды миграции водителя

ритма были выявлены у детей с тяжелой астмой и у детей, принимающих КДБА более одного раза в день ( $p < 0,05$ ). Нарушения процессов реполяризации достоверно чаще регистрировались у детей со среднетяжелой (68,1%,  $p = 0,0005$ ,  $r = 0,86$ ) и тяжелой БА (67,8%,  $p = 0,0005$ ), с неконтролируемой БА (87,88%,  $p = 0,02$ ,  $r = 0,92$ ) и кратностью применения КДБА более 4-х раз в неделю (97,83%,  $n = 45$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,98$ ).

Нарушения проводимости регистрировали в виде блокады ножек пучка Гиса (96,7%,  $n = 64$ ,  $p < 0,05$ ) и укорочения интервала P-Q (16,7%,  $n = 11$ ,  $p < 0,05$ ). В группе контроля и у детей с легкой БА характерными нарушениями сердечного ритма были синусовая брадиаритмия и синусовая аритмия ( $p < 0,05$ ). Реже, по сравнению с другими больными, у детей с легкой БА регистрировали нарушения реполяризации (34,79%,  $n = 8$ ,  $p < 0,05$ ) и блокаду ножек пучка Гиса (47,8%,  $n = 11$ ,  $p < 0,05$ ). В контрольной группе они были единичны.

По данным ЭхоКГ, в группах детей с отсутствием контроля, со среднетяжелой и тяжелой БА, с использованием КДБА более 4-х раз в неделю выявлены «малые» аномалии сердца (100%), регургитации — митральная, трикуспидальная и пульмональная (90,9%,  $n = 60$ ,  $p < 0,05$ ), а также в 45,4% ( $n = 40$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,65$ ) — ПМК и в 16,7% — ФОО ( $n = 11$ ,  $p < 0,05$ ). Также было выявлено увеличение расчетных показателей УО, МОК, КДО и КСО ( $p < 0,01$ ), характерных для наличия гемодинамических изменений у данной категории детей, и показателей, свидетельствующих о структурных изменениях миокарда левого желудочка — ММЛЖ, ИОМ и ОТС. В связи с этим нами проведен анализ ИММЛЖ, который был (37,8%,  $n = 25$ ,  $p < 0,05$ ) выше 90 перцентилей, и оценка показателей центральной гемодинамики. В подавляющем большинстве у наблюдаемых больных выявлен гиперкинетический тип центральной гемодинамики (57,6%,  $n = 38$ ,  $p < 0,01$ ) и лишь у 18,2% ( $n = 12$ ,  $p < 0,05$ ) детей — гипокинетический. Для объективизации данных о состоянии ВНС нами была проведена кардиоинтервалограмма. ИВТ в большинстве наблюдений регистрировали в виде симпатикотонии, а ВР была гиперсимпатикотонией и асимпатикотонией.

У детей с легкой БА, хорошим контролем течения заболевания и кратностью применения КДБА не более 3-х раз в неделю по данным ЭхоКГ были зарегистрированы дополнительные хорды левого желудочка ( $p < 0,05$ ), регургитации — пульмональная, митральная, трикуспидальная ( $p < 0,01$ ). У детей контрольной группы данные показатели регистрировались в единичных наблюдениях. При оценке гемодинамических показателей сердца достоверных различий с нормой не обнаружено. При анализе типов центральной гемодинамики регистрировали в большинстве наблюдений эукинетический тип центральной гемодинамики у детей контрольной группы (65,21%), у детей с легкой БА — 60,86% ( $p < 0,05$ ).

ИВТ у детей контрольной группы (65,22%), с легкой БА (56,52%), с контролируемым течением заболевания (31,03%) и кратностью приема КДБА до 3-х раз в неделю достоверно чаще регистрировали в виде ваготонии ( $p < 0,05$ ), что характерно для детей данной возрастной группы и для детей с БА. Эйтония регистрировалась у каждого третьего пациента. ВР определяли как нормальную или как гиперсимпатикотонию.

Таким образом, полученные результаты проведенных исследований показали, что уровень контроля над БА и использование КДБА для купирования приступа у детей с различной тяжестью течения БА оказывают непосредственное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы 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), признаков синдрома соединительнотканной дисплазии сердца («малые» аномалии сердца, ПМК), гемодинамических нарушений (гиперкинетический и гипокинетический типы центральной гемодинамики), признаков дезадаптивного ремоделирования сердца (увеличение ИММЛЖ, наличие регургитаций на трикуспидальном, митральном и пульмональном клапанах сердца) и негативного вклада симпатической нервной системы в ее развитие. Данные изменения зависят от частоты использования

КДБА. С увеличением кратности применения препаратов для купирования симптомов БА происходят активация симпатического отдела ВНС, изменение гемодинамики (гиперкинетический тип центральной гемодинамики) 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.

Методом дискриминантного анализа нами были выделены наиболее значимые клинические признаки объективного осмотра и данные ЭКГ, характеризующие наличие кардиоваскулярных нарушений у наблюдаемых нами детей с БА. Среди выделенных с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 восемнадцати признаков определены наиболее информативные. Их шесть:

- 5 клинических — жалобы кардиального характера, показатели ЧСС исходно и в ответ на физическую нагрузку, клиническая характеристика СВД;
- 1 инструментальный — наличие или отсутствие нарушений процессов реполяризации, по данным ЭКГ.

С помощью пакета анализа Statistica 6.0 методом пошаговой линейной регрессии создано линейное уравнение регрессии вероятности наличия низкого, среднего или высокого риска развития кардиоваскулярных нарушений у детей с БА, определяющего дальнейшую тактику наблюдения и лечения данных пациентов, начиная с приема у детского врача-пульмонолога, а также совместно с детским врачом-кардиологом.

На следующем этапе исследования из 95 больных БА нами были отдельно выделены больные со средним и высоким рисками развития кардиоваскулярных нарушений. Группа со средним риском развития составила 37 (38,9%) детей, с высоким — 32 (33,7%).



Лечение наблюдаемых детей проводили в соответствии с выявленными в результате проведенного исследования кардиоваскулярными нарушениями и течением основного заболевания совместно с детским врачом-кардиологом.

Полученные результаты состояния сердечно-сосудистой системы у детей с БА сравнивались с показателями у детей с БА (группа сравнения), имеющих средний ( $n=41$ ) или высокий ( $n=28$ ) риски развития кардиоваскулярных нарушений и не получавших соответствующего лечения.

На фоне проводимого кардиологического мониторинга и стабилизации контроля над течением БА нами было выявлено, что улучшение состояния сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных отмечалось только через 12 месяцев.

Больные стали достоверно реже использовать КДБА «по требованию» ( $p<0,05$ ), что свидетельствовало об улучшении уровня контроля над БА. В группе больных со средним риском кардиоваскулярных нарушений увеличилось количество детей с контролируемым течением БА — 40,54% против 17,07% ( $p=0,01$ ) в группе сравнения. У детей с высоким риском количество больных с контролируемой БА увеличилось до 43,75% (до лечения — 6,25%,  $p=0,002$ ), в группе сравнения — до 14,29% ( $p=0,03$ ).

Отмечено достоверное уменьшение жалоб у всех наблюдаемых больных в сопоставлении с данными группы сравнения ( $p<0,05$ ).

Исходная ЧСС в основных группах и в группе сравнения в большинстве наблюдений была нормальной ( $p>0,05$ ), однако в группе детей с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений каждый третий ребенок имел исходно тахикардию (32,14%,  $p>0,05$ ), частота которой в динамике наблюдений имела лишь тенденцию к уменьшению ( $p>0,05$ ).

Результаты проведения пробы с дозированной физической нагрузкой показали, что до проведения лечебно-профилактических мероприятий у детей со средним риском развития в 56,76% случаев был выявлен нормальный тип реагирования ЧСС, а у детей с высоким риском развития — патологический (68,75%,  $p=0,0068$ ). При дальнейшем наблюдении мы зарегистрировали

улучшение показателей ЧСС в ответ на физическую нагрузку. Так, количество детей в группе со средним риском с нормальным типом реагирования увеличилось до 89,19% ( $p=0,0008$ ), а в группе с высоким риском до — 65,23% ( $p=0,01$ ), в сопоставлении с группами сравнения (46,34% и 28,57% соответственно;  $p<0,05$ ). При оценке данных показателей через 5 мин. после физической нагрузки также зафиксирована нормализация реагирования ЧСС и уменьшение патологических вариантов у больных независимо от группы риска ( $p<0,05$ ), в то же время в группе детей с высоким риском частота встречаемости патологических вариантов реакции ЧСС достоверно не различалась с показателями до лечения.

Динамическое исследование ЭКГ у наблюдаемых детей показало, что после 12 мес. лечения у всех детей отмечалась положительная динамика. Снижалась частота нарушений сердечного ритма и проводимости, а также частота нарушений процессов реполяризации в группе детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений ( $p<0,05$ ), в сопоставлении с данными до проведения кардиологического лечения и группой сравнения. У больных с высоким риском отмечалось достоверное уменьшение нарушений сердечного ритма (43,75% против 93,75% ( $p=0,0006$ ) до лечения и 82,14% ( $p=0,03$ ) — в группе сравнения). Нарушения проводимости и метаболические изменения в миокарде сохранялись ( $p>0,05$ ) с незначительной тенденцией к снижению.

Оценивая тип центральной гемодинамики, мы выявили преобладание в обеих группах гиперкинетического типа центральной гемодинамики. Наряду с этим треть детей имела эукинетический тип. В динамике наблюдений отмечено достоверное увеличение детей, имеющих эукинетический тип в группе больных со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений (67,57% детей против 32,43%,  $p=0,006$  до лечения и 34,15% детей ( $p=0,007$ ) в группе сравнения). В группе пациентов с высоким риском такой положительной картины нами не зарегистрировано. Увеличилось количество больных с эукинетическим типом центральной гемодинамики и уменьшилось с гиперкинетическим типом, но достоверной разницы показателей зафиксировано не было ( $p>0,05$ ).

Клиническая характеристика типов СВД показала, что преобладающее большинство больных в обеих группах наблюдения и в группе сравнения имели смешанный тип СВД (56,76% детей — в группе со средним риском и 46,88% детей — в группе высокого риска). После проведения лечебно-профилактических мероприятий нами было зафиксировано достоверное увеличение количества больных, имеющих ваготонию, в основной группе наблюдаемых (72,97% больных — из группы среднего риска и 46,88% больных — из группы высокого риска;  $p < 0,05$ ), в сопоставлении с группой сравнения (31,70%,  $p = 0,004$  и 17,86%,  $p = 0,003$  соответственно). Также достоверно уменьшилась частота регистрации смешанного типа СВД в группе со средним риском ( $p < 0,05$ ), а в группе с высоким риском мы увидели только тенденцию к снижению данного показателя ( $p > 0,05$ ).

Преобладающим исходным вегетативным тонусом, по результатам КИГ, в обеих группах наблюдения была симпатикотония. Так, в группе детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений она была зарегистрирована в 40,54% случаев в основной группе и у 36,59% больных — в группе сравнения; в группе пациентов с высоким риском — 43,75% детей в основной группе и 46,43% — в группе сравнения. Остальные дети одинаково часто имели эйтонию и ваготонию. После проведения лечебно-профилактических мероприятий положительная динамика была выявлена только в группе детей со средним риском. Достоверно уменьшилось количество больных с симпатикотонией (16,22%,  $p = 0,04$ ;  $p = 0,0286$ ). Увеличилось количество детей с эйтонией до 51,35% ( $p > 0,05$ ). В группе детей с высоким риском таких изменений нами найдено не было. Отмечено уменьшение количества больных с симпатикотонией (34,48%,  $p > 0,05$ ), но достоверной разницы полученных результатов в наблюдаемых нами группах больных не выявлено. Число пациентов, имеющих ваготонию и эйтонию, осталось на прежнем уровне.

Анализ вариантов вегетативной реактивности, по данным кардиоинтервалографии, показал, что в группе детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений кардиотропное лечение оказало положительное влияние на состояние ВНС. У 62,16% детей стал регистрироваться нормальный

тип вегетативной реактивности (против 27,03% детей до лечения ( $p=0,0059$ ) и 26,83% детей в группе сравнения ( $p=0,005$ )) и достоверно уменьшилось количество наблюдаемых больных с гиперсимпатикотонией — 29,73% детей в сопоставлении с показателями до лечения (56,76%,  $p=0,03$ ) и группой сравнения (56,1%,  $p=0,03$ ). В основной группе с высоким риском до начала лечебных мероприятий у большинства детей регистрировали гиперсимпатикотонический (46,86%) и асимпатикотонический типы ВР (37,5%). В динамике наблюдения нами было отмечено достоверное увеличение детей с нормальным типом ВР (40,63%; группа сравнения — 14,29%;  $p<0,05$ ). Более чем в половине наблюдений сохранялись патологические варианты ВР (гиперсимпатикотония — 37,5% детей, группа сравнения — 46,43%; асимпатикотония — 21,87%, группа сравнения — 39,28%) без достоверных изменений на фоне проводимой терапии ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о сохраняющемся перенапряжении ВНС на фоне хронического бронхолегочного процесса.

Таким образом, проведенные нами мониторинг и оценка состояния сердечно-сосудистой системы у детей с различными течениями БА показали наличие у всех наблюдаемых нами детей кардиоваскулярных нарушений, по данным клинического и инструментального обследования. Выявленные нарушения зависят от тяжести течения БА, уровня контроля над ней, кратности применения КДБА и носят функциональный характер. Повышение уровня контроля над БА, снижение кратности применения КДБА для купирования симптомов астмы, а также нормализация работы ВНС после проведения лечебно-профилактических мероприятий и стабилизации течения основного заболевания ведут к улучшению состояния ССС. Длительность кардиотропной терапии зависит от выраженности кардиоваскулярных изменений, уровня контроля и тяжести БА.

На основании проведенного исследования предложен алгоритм дифференцированного наблюдения за детьми с БА в зависимости от степени риска развития кардиоваскулярных нарушений.

Алгоритм дифференцированного наблюдения за детьми с разной тяжестью течения БА в зависимости от степени риска сердечно-сосудистых нарушений



## ВЫВОДЫ

1. Атопическая БА у детей младшего школьного возраста сопровождается синдромом вегетативной дисфункции преимущественно по смешанному типу (56,1%,  $p=0,003$ ) и нарушением толерантности к физической нагрузке ( $p<0,01$ ).

2. Неконтролируемое течение БА в 65,2% случаев характеризуется формированием гиперкинетического типа центральной гемодинамики ( $p<0,01$ ), гиперсимпатикотонией и асимпатикотонией, соответственно в 50,0% и 31,8% случаев, и изменением в 37,8% случаев индекса массы миокарда левого желудочка ( $p<0,01$ ). Показатели центральной гемодинамики и состояние вегетативной нервной системы у детей младшего школьного возраста при контролируемом течении БА статистически не отличаются от тех же показателей у здоровых сверстников.

3. Методом дискриминантного анализа получена математическая модель прогноза риска кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с БА (прогностическая значимость решающего правила составляет 90,4%, специфичность — 91,3%, чувствительность — 89,5%). Установлено, что средние и высокие риски кардиоваскулярных нарушений при неконтролируемой БА составляют 83,8% и 93,6% соответственно, а при контролируемой БА — 16,2% и 6,25% соответственно.

4. Достижение контроля над БА и нормализация состояния вегетативной нервной системы снижают частоту гиперкинетического типа центральной гемодинамики ( $p=0,03$ ) и уменьшают риск развития кардиоваскулярных нарушений ( $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям младшего школьного возраста, страдающим БА, необходимо проводить оценку состояния сердечно-сосудистой системы. Комплекс мероприятий должен включать клинический осмотр и функциональные методы исследования: определение толерантности к физической нагрузке, стандартную ЭКГ, ЭхоКГ, КИГ.

2. Для дифференцированного наблюдения за детьми младшего школьного возраста, больных БА, предлагается использовать математическую модель, позволяющую выделить группу детей с высоким и средним риском развития кардиоваскулярных нарушений.

3. Детям с высоким и средним риском развития кардиоваскулярных нарушений показано проведение комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на достижение контролируемого течения БА (базисная терапия, исключение факторов риска развития обострений БА), на улучшение состояния сердечно-сосудистой системы (эрготропная терапия) и вегетативной нервной системы (нейрометаболическая терапия).

4. Наблюдение за детьми с высоким и средним риском развития кардиоваскулярных нарушений должно осуществляться педиатром, пульмонологом, совместно с детским кардиологом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	артериальное давление
АЛТР	антилейкотриеновые препараты
БА	бронхиальная астма
БГР	бронхиальная гиперреактивность
ВНС	вегетативная нервная система
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВР	вегетативная реактивность
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ДДБА	длительнодействующие $\beta$ -2 агонисты
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ИВТ	исходный вегетативный тонус
ИОМ	индекс «объем – масса»
ИГКС	ингаляционные кортикостероиды
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
КДБА	короткодействующие $\beta$ -2 агонисты
КДО	конечно-диастолический объем
КДР	конечно-диастолический размер
КИГ	кардиоинтервалограмма
КСО	конечно-систолический объем
КСР	конечно-систолический размер
ЛГ	легочная гипертензия
МАРС	малые аномалии развития сердца
МЖП	межжелудочковая перегородка
МОК	минутный объем крови
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка



ОТС	относительная толщина стенок
ОФВ	объем форсированного выдоха
ПП ЦНС	перинатальное повреждение центральной нервной системы
ПМК	пролапс митрального клапана
ССС	сердечно-сосудистая система
СВД	синдром вегетативных дисфункций
СИ	сердечный индекс
УО	ударный объем кровообращения
ФИ	фракция изгнания
ФОО	функционирующее овальное окно
ФУ	фракция укорочения
ФВД	функция внешнего дыхания
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адипонектин в плазме крови при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева, А. А. Кузьмина // Уральский научный вестник. – 2014. – № 34(113). – С. 34-41.
2. Антигипертензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы / С. А. Прибылов, Н. Н. Прибылова, О. Ю. Махова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016 – № 22(3). – С. 274-281.
3. Апашева, Ш. А. Распространенность бронхиальной астмы среди подростков в зависимости от климатических зон и факторов экосистемы / Ш. А. Апашева // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2013. – № 3 (8). – С. 22-24.
4. Баевский, Р. М. Введение в донозологическую диагностику / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – Москва : Слово, 2008. – 176 с.
5. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболевания / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 236 с.
6. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова // Москва, 2015. – 144 с.
7. Батожаргалова, Б. Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы isaac) / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий, М. А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 59-69.
8. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология : монография / Ю. М. Белозеров. – Москва : МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с. : ил.
9. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология (наследственные синдромы) / Ю. М. Белозеров. – Элиста : Джангар, 2008. – 400 с. : ил.

10. Белоконь, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей. В 2-х т. Том 1 / Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергер. – Москва : Медицина, 1987. – 447 с.
11. Бродская, О. Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: Актуальные вопросы диагностики и лечения / О. Н. Бродская // Астма и аллергия. – 2016. – № 2. – С. 11-14.
12. Бронхиальная астма - все ли проблемы решены? / Н. М. Ненашева, О. Г. Елисютина, А. Н. Пампура [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 20. – С. 68-76.
13. Бронхиальная астма – исследование проблемы / В. В. Архипов, Д. Ю. Белоусов, Н. Б. Лазарева [и др.] // Спецвыпуск журнала «Качественная клиническая практика». – 2006. – № 3. – С. 155.
14. Бронхиальная астма : клинические рекомендации / Российское респираторное общество. – 2019. – [Электронный ресурс]. – <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnyeklinicheskie-rekomendatsii/>.
15. Брылинская, Ю. О. Клинико-anamнестические предикторы формирования тяжелой бронхиальной астмы относительно ее среднетяжелого варианта у детей школьного возраста / Ю. О. Брылинская, И. В. Анцут // Авиценна. – 2016. – Т. 1. – № 9 (1). – С. 38-39.
16. Бушуева, Э. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с бронхиальной астмой / Э. В. Бушуева, И. С. Соколова, Л. И. Герасимова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 130- 133.
17. Вальчук, И. Н. Распространенность бронхиальной астмы и острых респираторных инфекций среди детей / И. Н. Вальчук, Г. Н. Чистенко // Медицинский журнал. – 2012. – № 2 (40). – С. 29-32.
18. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – М. : МИА, 2000. – 752 с.
19. Вейн, А. М. Заболевания вегетативной нервной системы / А. М. Вейн. – М : МИА, 2005.

20. Вегетативная дистония в практике педиатра / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Л. Л. Степурина // Медицинский совет. – 2015. – № 4. – С. 98-104.
21. Вегетативная дисфункция у детей и подростков / под ред. Л. В. Козловой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 96 с.
22. Вегетативная дисфункция у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана и марфаноидной внешностью / С. В. Реева, Э. Г. Малев, И. А. Панкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 1 (99). – С. 23-27.
23. Вербовой, А. Ф. Ожирение и бронхиальная астма / А. Ф. Вербовой, Р. И. Сагирова, Ю. А. Долгих // Фарматека. – 2016. – № 16 (329). – С. 46-49.
24. Воробьев, А. С. Амбулаторная эхокардиография у детей : руководство для врачей / А. С. Воробьев. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2010. – 543 с.
25. Головочесова, Г.А. Сравнительный клинико-экономический анализ затрат на лечение бронхиальной астмы, ассоциированной с сердечно-сосудистыми заболеваниями : специальность 14.01.25 «Пульмонология» : автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Головочесова Галина Анатольевна; Амурская государственная медицинская академия – Благовещенск, 2010. – 22 с. : ил. – Библиогр.: с. 20. – Место защиты: Амур. гос. мед. акад. – Текст : непосредственный.
26. Губанова, Г. В. Особенности ведения больных с коморбидной кардиальной и легочной патологией в амбулаторных условиях / Г. В. Губанова, Е. М. Клокотова, А. И. Рябошапко // Сборник трудов конгресса. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания; Под. ред. акад. А. Г. Чучалина. – М. : ДизайнПресс, 2014. – 528 с.
27. Гурьева, Л. Л. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у детей, больных атопической бронхиальной астмой с разной степенью контроля над заболеванием / Л. Л. Гурьева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 61-65.

28. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков : Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (4). – С. 3-32.
29. Домбьялова, Э. С. Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков / Э. С. Домбьялова, Г. К. Баркун, И. М. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2015. – № 2 (26). – С. 79-83.
30. Ершова, А. В. Оценка контроля над течением бронхиальной астмой у подростков / А. В. Ершова // Евразийский союз ученых. – 2014. – № 6-4 (6). – С. 18-20.
31. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе / О. С. Кобякова, И. А. Деев, Е. С. Куликов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – № 5 (107). – С. 9-13.
32. Жаков, Ярослав Игоревич. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у детей, перенесших перинатальную патологию центральной нервной системы : автореферат дисс. ... доктора медицинских наук : 14.00.09 / Моск. НИИ педиатрии и дет. хирургии. – Москва, 1989. – 30 с.
33. Захарова, И. Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению вегетативной дистонии у детей и подростков / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, И. И. Пшеничникова // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 116-123.
34. Земцовский, Э. В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы : монография / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малеев. – СПб. : ИВЭСЭП, 2012. – 160 с.
35. Значение диастолической дисфункции и снижения диастолического резерва правого желудочка в диагностике хронического легочного сердца у детей / Л. И. Агапитов, Ю. М. Белозеров, Ю. Л. Мизерницкий [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58. – № 6. – С. 52-57.

36. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы / И. А. Соловьева, А. Ю. Крапошина, Е. А. Собко [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 25(3). – С. 333-339.
37. Иванникова, А. С. Особенности течения бронхиальной астмы у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А. С. Иванникова, А. В. Почивалов // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18. – № 1. – С. 10-14.
38. Ильенкова, Н. А. Влияние факторов риска на формирование бронхиальной астмы у детей / Н. А. Ильенкова, И. В. Черепанова, Ю. Е. Мазур // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 133. – № 2. – С. 16-22.
39. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей / М. В. Смольникова, С. В. Смирнова, Н. А. Ильенкова, О. С. Коноплева // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 4. – С. 453-460.
40. Камалтынова, Е. М. Распространенность аллергических болезней и маркеров сенсibilизации у детей школьного возраста г. Томска и Томской области по результатам программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of asthma and Allergy in Childho) / Е. М. Камалтынова // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. № 11(3). – С. 146-153. – Doi: 10.20538/1682-0363-2012-3-146-153 <http://bulletin.tomsk.ru>.
41. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы / Е. А. Собко, И. В. Демко, О. П. Ищенко [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 28(1). – С. 43-49.
42. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей / В. В. Мещеряков, Е. Ю. Маренко, А. М. Маренко // Пульмонология. – 2012. – № 4. – С. 40-44.
43. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н. Г. Астафьев, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 20-24.

44. Козлова, О. С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико-функциональные и иммунологические особенности / О. С. Козлова, А. В. Жестков, В. В. Кулагина // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 70-73.
45. Колосова, Н. Г. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / Н. Г. Колосова, С. И. Шаталина // РМЖ. – 2014. – Т. 22. – № 21. – С. 1515-1519.
46. Комплексная оценка здоровья детей и подростков : методическое руководство / Н. Е. Санникова [и др.]. – Екатеринбург : УГМА, 2010. – 127 с.
47. Косякова, Н. И. Вирус-индуцированная бронхиальная астма и роль герпетической инфекции в развитии бронхиальной обструкции у детей / Н. И. Косякова // Поликлиника. – 2016. – № 4-2. – С. 49-52.
48. Кравцова, Л. А. Антигипоксанты в практике детского кардиолога – аритмолога/ Л. А. Кравцова, М. А. Школьников, Л. А. Калинин. – М., 2008. – 23 с.
49. Кузина, Е. Н. Качество жизни при легкой бронхиальной астме у детей / Е. Н. Кузина, Е. М. Спивак // Медицинская психология в России : электрон. науч. журн. – 2017. – Т. 9. – № 6(47).– [Электронный ресурс]. – URL: <http://mprj.ru>
50. Курбачева, О. М. Смена базисной терапии бронхиальной астмы как способ достижения контроля / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2015. – №2. – С. 68-74.
51. Кушнир, С. М. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония / С. М. Кушнир, Л. К. Антонова. – Тверь, 2007. – С. 215.
52. Лебеденко, А. А. Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник // Вестник РАМН. – 2015. – № 2. – С. 222-226.
53. Лебеденко А. А. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой / А. А. Лебеденко, Т. Д. Тараканова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-1. – С. 57-59.

54. Легочная гипертензия у детей / под ред. Л. А. Бокерия, С. В. Горбачевского, М. А. Школьниковой. – М., 2013. – 416 с.
55. Леонтьева, И. В. Артериальная гипертензия у детей и подростков / И. В. Леонтьева. – М., 2000. – 60 с.
56. Морган-мл., Дж. Э. Клиническая анестезиология: книга 1-я. Изд. 2-е, испр. / Пер. с англ. под ред. А. А. Бунятына. – М.–СПб. : Издательство БИНОМ-Невский Диалект, 2001. – 396 с.
57. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова, В. Г. Арсентьев, С. Ф. Гнусаев [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 17. – № 2. – С. 5-39.
58. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика введения. Проект Российских рекомендаций разработаны комитетом экспертов всероссийского научного общества кардиологов // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 5. – 76 с.
59. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». IV издание. – М., 2017. – 182 с.
60. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н. М. Ненашева // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 18-26.
61. Нургазизова, А. К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А. К. Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95. – № 2. – С. 292-296.
62. Одегова, А. А. Влияние степени тяжести бронхиальной астмы на ремоделирование сердца у пациентов с артериальной гипертензией / А. А. Одегова, Е. И. Тарловская // Артериальная гипертензия. – 2016. – № 22(2). – С. 184-191.



63. Особенности патогенеза и врожденного иммунитета при бронхиальной астме Т. П. Маркова, М. Н. Ким, Д. Г. Чувирова [и др.] // Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 110-115.

64. Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца / Я. И. Вериги, И. В. Демко, М. М. Петрова // Пульмонология. – 2017. – № 27(4). – С. 490-495.

65. Панкратова, Ю. Ю. Клинико-патогенетические механизмы и диагностика ассоциации бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю. Ю. Панкратова, М. С. Хруцкая // Лечебное дело. – 2016. – № 2 (48). – С. 71-73.

66. Патогенетические аспекты воспаления при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста / И. Д. Кайб, А. Д. Петрушина, А. С. Никогосян [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17. – № 4 (88). – С. 80-82.

67. Пахомя, Н. С. Полиморфизм некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью / Н. С. Пахомя, О. М. Урясьев // Земский Врач. – 2015. – № 4 (28). – С. 24-29.

68. Печкуров, Д. В. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой / Д. В. Печкуров, Е. Н. Воронина, Г. Ю. Порецкова // Практическая медицина. – 2013. – № 6 (72). – С. 122-126.

69. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом гипервозбудимости : клинические рекомендации / Союз педиатров России. – 2013. – [Электронный ресурс]. – [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/\\_kr\\_pp\\_cns\\_vozb.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/_kr_pp_cns_vozb.pdf).

70. Почивалов, А. В. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы / А. В. Почивалов, О. А. Панина, М. А. Шульга // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 235-238.

71. Практическое руководство по детским болезням. Том 11. Детская вегетология / под ред. Р. Р. Шиляева, Е. В. Неудахина. – М. : Медпрактика, 2008. – 408 с.

72. Причины недостаточного контроля бронхиальной астмы у детей и способы их профилактики / А. А. Гирина, А. Л. Заплатников, Е. И. Бурцева [и др.] // Научный медицинский вестник Югры. – 2014. – № 1-2 (5-6). – С. 36-39.

73. Прогнозирование формирования легочной гипертензии у детей с тяжелой БА/ Л. И. Агапитов, Ю. М. Белозеров, Ю. Л. Мизерницкий [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 4. – С. 61-64.

74. Пузырев, В.П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырев // Генетика. – 2015. – Т. 51. – № 4. – С. 491-502.

75. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмой в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденко [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28. – № 3. – С. 341-358.

76. Распространенность и влияние дефицита магния на клиническое течение бронхиальной астмы у детей / И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая, А. А. Перминов, И. В. Нефедов // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (54). – С. 131-136.

77. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой / Е. Ю. Барабаш, Е. П. Калинина, Т. А. Гвозденко [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 65-72.

78. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – № 15(4). – С. 120–139.

79. Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в достижении контроля над бронхиальной астмой / В. М. Трошин, Е. К. Бельтюков, К. П. Братухин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – № 2 (48). – С. 25-30.

80. Руководство по методике обследования здорового и больного ребенка : уч. пособие для студентов, обучающихся по специальности 040200 – «Педиатрия». – Изд. 2-е. / под ред. Т. А. Нагаевой. – Томск : СибГМУ, 2011. – 167 с.

81. Сабитов, А. У. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / А. У. Сабитов, А. В. Ершова // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 5 (110). – С. 91-93.

82. Сагадеева, Е. М. Обоснование клиничко-патогенетической коррекции базисной терапии бронхиальной астмы / Е. М. Сагадеева, С. В. Лапик // Академический журнал западной Сибири. – 2015. – Т. 11. – №3 (58). – С. 33-34.

83. Самигуллина, Н. В. Способ прогнозирования риска формирования бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом / Н. В. Самигуллина, Р. М. Файзуллина, И. В. Казакова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 1-4 (22). – С.105-107.

84. Синопальников, А. И. Как улучшить контроль над бронхиальной астмой без увеличения объема базисной терапии? / А. И. Синопальников, Ю. Г. Белоцерковская // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 77-85.

85. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Бронхиальная гиперреактивность у детей : монография. – LAP – Lambert Academic Publishing Gmb Hand Co. KG. Heinrich-Bocking-Str. 6-8. Saarbrucen, Germany. – 2012. – 156 p.

86. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – № 1. – С. 45-51.

87. Соловьева, И. А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А. Соловьева, Е. А. Собко, И. В. Демко // Терапевтический архив. – 2017. – № 89(3). – С. 116-120.

88. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей : учебное пособие / под ред. И. М. Воронцова. – СПб. : Издание ГПМА, 2005. – 68 с.

89. Строк, А. Б. Изучение качества жизни больных с бронхиальной астмой / А. Б. Строк, С. Б. Баширова // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 3. – С. 53-55.

90. Структура и распространенность малых аномалий развития сердца у детей по данным эхокардиографии / О. А. Каплунова, М. Н. Моргунов, Е. С. Мирзоян, А. А. Ерошенко // Международный студенческий научный вестник. – 2014. – № 3. – режим доступа: URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=11865> (дата обращения: 19.08.2019).

91. Структурно-функциональные изменения миокарда при бронхиальной астме / В. А. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 98.

92. Урясьев, О. М. Бронхиальная астма и заболевания сердечно-сосудистой системы / О. М. Урясьев // Земский Врач. – 2015. – 4(28). – 5-13.

93. Урясьев, О. М. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда у больных бронхиальной астмой с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией / О. М. Урясьев, Н. С. Пахомя // Земский Врач. – 2015. – 1(25). – С. 28-31.

94. Ушакова, Д. В. Проблема коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой / Д. В. Ушакова, Е. Л. Никонов // Лечащий врач. – 2018. – № 12. – С. 65-68.

95. Факторы риска формирования легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией / Л. И. Агапитов, И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров [и др.] // Педиатрия. – 2015. – № 94 (2). – С. 55-59.

96. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-24.

97. Федоров, И. А. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелых формах бронхиальной астмы в фазу ремиссии / И. А. Федоров // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 63-67.

98. Федосеева, Г. В. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Г. В. Федосеева. – СПб. : Нормедиздат, 1998. – 688 с.

99. Фомина, Д. С. Бронхиальная астма и коморбидные состояния: дифференцированный подход к ведению пациентов / Д. С. Фомина, Е. В. Ястребова, Е. Н. Бобрикова // Лечебное дело. – 2015. – № 1. – С. 89-73.

100. Харбедия, Е. Н. Подходы к назначению базисной терапии больным бронхиальной астмой с низкой приверженностью к лечению / Е. Н. Харбедия // «Актуальные проблемы современной науки в 21 веке». Сборник материалов 3-й международной научно-практической конференции. – 2013. – С. 164-166.

101. Хоха, Р. Н. Распространенность эпидемиологических показателей бронхиальной астмы у детей 6-7 лет / Р. Н. Хоха, Н. С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (47). – С. 96-99.

102. Хурса, Р. В. Реографические показатели центральной гемодинамики и типы кровообращения по данным линейной регрессии параметров артериального давления: есть ли связь? / Р. В. Хурса // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 5(43). – С. 21-28.

103. Чернышева, О. Е. Маркеры процессов ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях / О. Е. Чернышева // Педиатрия. Восточная Европа. – 2014. – № 3 (07). – С. 160-166.

104. Чичкова, Н. В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе // РМЖ. – 2015. – №18. – С. 1132-1136.

105. Шихнебиев, Д. А. Состояние реактивности бронхов при неспецифических заболеваниях органов дыхания [Электронный ресурс] / Д. А.

Шихнебиев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24865>.

106. Шишмакова, М. Ю. Кардиоваскулярные нарушения у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС и оптимизация их лечения : диссертация ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шишмакова Марианна Юрьевна. – Екатеринбург, 2008. – 197 с.

107. Шишмакова, М. Ю. Перинатальное поражение ЦНС как фактор риска развития вегето-сосудистых дисфункций у детей раннего возраста / М Ю Шишмакова, С Ю Захарова // Материалы научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиоревматологической помощи детям Свердловской области». – Екатеринбург, 2006. –С. 50.

108. Яковлева, Л. В. Оценка патологии физического развития детей с позиции врача педиатра / Л. В. Яковлева, Л. Д. Изотова, О. А. Малиевский // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2015. –№ 4. – С. 97-105.

109. A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma / S. J. Szeffler, K. Murphy, T. Harper [et al.] / J. allergy clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140(5). – P. 1277–1287.

110. A study of electrolyte disturbances in patients with chronic stable asthma and with asthma attacks / H. A. Mohammad, M. T. Abdulfttah, A. O. Abdulazez [et al.] // Egypt. J. Chest Dis. Tuberc. – 2014. – Vol. 63. – P. 529–534.

111. A systematic review of the implementation and impact of asthma protocols / J. W. Dexheimer, E. M. Borycki, K. W. Chiu [et al.] // BMC Med Inform Decis Mak. – 2014. –№ 14. – 82 P.

112. Adverse events among COPD patients treated with long-acting anticholinergics and  $\beta$ 2-agonists in an outpatient respiratory clinic / C. Rodrigue, M.-F. Beauchesnea, F. Savariaa [et al.] // J.rmed. –2016. –Vol 113. –P. 65-73.

113. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts / C. Iribarren, I. V. Tolstykh, M. K. Miller [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2012. – Vol. 176. – P. 1014–1024.

114. Age-specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children/ P.R. Khoury, S.R. Daniels, M. [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (6). – P. 709-714.
115. Adiponectin in asthma: implications for phenotyping / E. Nigro, A. Daniele, O. Scudiero [et al.] // *Curr Protein Pept Sci.* – 2015. – Vol. 16(3). – P. 182-187.
116. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma / C. Ward, M. Pais, R. Bish [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – № 4. – P. 309-316.
117. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study / H. W. Hallas, B. L. Chawes, M. A. Rasmussen [et al.] // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16(1). – P. 20-27.
118. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology / J. Bousquet, P. W. Hellings, I. Agache, F. Amat // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – № 143(3). – P. 864-879.
119. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma scores in asthmatic patients with and without allergic rhinitis / M. S. Taha, T. Youssef, H. F. Abd-Alsamee [et al.] // *Egypt J Otolaryngol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 112-21.
120. An Official American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice / H. K. Reddel, D. R. Taylor, E. D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 59–99.
121. Anderson, W. C. New and future strategies to improve asthma control in children / W. C. Anderson, S. J. Szefler // *J. allergy clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136 (4). – P. 848-859.
122. Application of nitric oxide measurements in clinical conditions beyond asthma / A. Malinowski, D. Ludviksdottir, E. Tufvesson [et al.] // *Eur Clin Respir J.* – 2015. – Vol. 2. – P. 10.

123. Assessment of lateral mitral, septal and tricuspid myocardial performance indices by tissue Doppler imaging in asthmatic children / M. Y. Elseify, A. A. Alsharkawy, M. M. Al-Fahham, M. M. ElHady // *Clin Respir J.* – 2018. – Vol. 12(12). – P. 676-2682.

124. Association between exhaled nitric oxide and nasal polyposis in severe asthma / M. Maniscalco, C. Calabrese, M. D'Amato [et al.] // *R. Medicine.* – 2019. – Vol. 152. – P. 20–24.

125. Associations of asthma and asthma control with atrial fibrillation risk: results from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT) / A. Cepelis, B. M. Brumpton, V. Malmo [et al.] // *JAMA Cardiol.* –2018. – № 3. – P. 721–728.

126. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. / P. Carter, J. Lagan, C. Fortune [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 7. – № 73(17). – P. 2166-2177.

127. Asthma and airways collapse in two heritable disorders of connective tissue / A. W. Morgan, S. B. Pearson, S. Davies [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66(10). – P. 1369-73.

128. Asthma and its comorbidities in middle-aged and older adults; the Rotterdam Study / E. W. de Roos, L. Lahousse, K. M.C. Verhamme [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2018. – Vol. 139. – P. 6–12.

129. Asthma is associated with carotid arterial injury in children: The Childhood Origins of Asthma (COAST) Cohort / M. C. Tattersall, M. D. Evans, C. E. Korcarz [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – Vol. 13(9). – P. e0204708.

130. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis / M. C.Tattersall, M. Guo, C. E. Korcarz [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* –2015. – Vol. 35(6). – P. 1520-1525.

131. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma / O. Emin, G. Esra, D. Aysegül [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2012. – Vol. 183(3). – P. 206-10.



132.  $\beta$ 2-agonist therapy in lung disease / G. Matera, C. Mario, P. Clive, P. Rogliani // *AJRCCM*. – 2013. – Vol. 187 (7). – P. 690-6.
133. Bergeron, C. Remodeling in asthma / C. Bergeron, W. Al-Ramli, Q. Hamid // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – № 6 (3). – P. 301-305.
134. Beta-agonist-mediated relaxation of airway smooth muscle is PKA-dependent / S. J. Morgan, D. A. Deshpande, B. C. Tiegs [et al.] // *J Biol Chem*. – 2014. – Vol. 289(33). – P. 23065-74.
135. Billington, C. K.  $\beta$ 2 Agonists / C. K. Billington, R. B. Penn, I. P. Hall. // *Handb Exp Pharmacol*. – 2017. – № 237. – P. 23–40.
136. Biphasic late airway hyperresponsiveness in a murine model of asthma / H. K. Kim, C. H. Lee, J. M. Kim [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2013. – Vol. 60(2). – P. 173–183.
137. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease / Y. Liu, R. A. Pleasants, J. B. Croft [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2015. – Vol. 109. – № 7. – P. 851–859.
138. British guideline on the management of asthma: A national clinical guideline / British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – 2016. – 214 P.
139. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities / M. Cazzola, P. Rogliani, L. Calzetta, M. Gabriella // *J.rmed*. – 2019. – Vol. 151. – P. 43–48.
140. Brożek, J. L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J. L. Brożek, J. Bousquet // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – № 140(4). – P. 950-958.
141. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. – 2014.
142. Buhl, R. Future perspectives of anticholinergics for the treatment of asthma in adults and children / R. Buhl, E. Hamelmann // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2019. – № 15. – P. 473-485.

143. Can bronchial asthma with an highly prevalent airway (and systemic) vagal tone be considered an independent asthma phenotype? Possible role of anticholinergics / G. Liccardi, A. Salzillo, L. Calzetta [et al.] // *J. med.* – 2016. – Vol. 117. – P. 150-153.
144. Cano-Garcinuño, A. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study / A. Cano-Garcinuño, I. Mora-Gandarillas // *Prim Care Respir J.* – 2014. – № 23(1). – P. 60–6.
145. Changes in biomarkers of cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / E. Shafuddin, C. L. Chang, Ma.a Cooray [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2018. – Vol. 145. – P. 192–199.
146. Chawes, M. A. Rasmussen [et al.] // *PLoS Med.* – 2019. – Vol. 16(1). – P. 20-27.
147. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology / M. A. Sparks, S. D. Crowley, S. B. Gurley [et al.] // *Compr Physiol.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1201–28.
148. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation / C. Antoine, G. Benfari, H. I. Michelena [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138. – № 13. – P. 1317-1326.
149. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs / M. Cazzola, A. Segreti, L. Calzetta // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2013. – № 19. – P. 36–41.
- 150.
151. Degenerative Mitral Regurgitation: Assessment, Physical Examination, and Imaging / N. Wunderlich, R. Beigel, F. Rader [et al.] // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – Vol. 21(8). – P. 85.
152. Differences in airway remodeling between subjects with severe and moderate asthma / C. Pepe, S. Foley, J. Shannon [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 116 (3). – P. 544-9.
153. Ducharme, F. M. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze / F. M. Ducharme, S. M. Tse, B. Chauhan // *Lancet.* – 2014. – № 383(9928). – P. 1593–604.

154. Durrani, S. Early treatment in preschool children: an evidence-based approach / S. Durrani, T. W. Guilbert // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 15(2). – P. 175–83.
155. Epidemiology of adult asthma in Asia: toward a better understanding / W. J. Song, M. G. Kang, Y. S. Chang [et al.] // *Asia Pac Allergy.* – 2014. – Vol. 4. – P. 75–85.
156. Evaluation of cardiac biomarkers in children with acute severe bronchial Asthma-A prospective study from tertiary care center in northern India / M. Jain, D. Jain, B. K. Das [et al.] // *Indian Heart J.* – 2018. – Vol. 3. – P. 204-S207.
157. Esophageal motility, vagal function and gastroesophageal reflux in a cohort of adult asthmatics / D. L. Amarasiri, A. Pathmeswaran, A S. Dassanayake [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – № 12. – P. 140.
158. Gestational hypoxia and developmental plasticity / C. A. Ducusy, R.i Goyal, W. J. Pearce [et al.] // *Physiol Rev.* – 2018. – № 98(3). – P. 1241–1334.
159. Global Initiative for Asthma (GINA). – 2019. – URL: <https://ginasthma.org> (05.07.2019).
160. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children 5 Years and Younger. – 2015. – URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_PediatricPocket\\_2015.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_PediatricPocket_2015.pdf).
161. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2008. – Vol. 31. – P. 143-178. – Doi: 10.1183/09031936.00138707.
162. Gomes E. LFD. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma World / E. LFD Gomes, D. Costa // *J Clin Cases.* – 2015. – Vol. 3(3). – P. 301–309.
163. Gracia, K. C. CVD and oxidative stress / K. C. Gracia, D. Llanas-Cornejo, H.Husi // *J Clin Med.* – 2017. – Vol. 6(2). – P. 22.

164. Health-related quality of life in asthma patients - A comparison of two cohorts from 2005 and 2015 / J. Sundh, P. Wireklint, M. Hasselgren [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 132. – P. 154–160.
165. Hisinger-Mölkänen, H. The increase of asthma prevalence has levelled off and symptoms decreased in adults during 20 years from 1996 to 2016 in Helsinki / H. Hisinger-Mölkänen, P. Pallasaho, T. Haahtela // *Finland Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 155. – P. 121–126.
166. Hjellvik, V. Body mass index as predictor for asthma: a cohort study of 118,723 males and females / V. Hjellvik, A. Tverdal, K. Furu // *Eur. Respir. J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1235–1242.
167. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma / D. Raedler, N. Ballenberger, E. Klucker [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Vol. 135(1). – P. 81–91.
168. Impact of asthma on the development of coronary vasospastic angina: a population-based cohort study / M. J. Hung, C. T. Mao, M. Y. Hung, T.H. Chen // *Medicine (Baltim.)*. – 2015. – Vol. 94. – P. e1880.
169. Is there a gender-specific association between asthma and carotid intima media thickness in Swiss adolescents? / J. Dratva, S. Caviezel, E. Schaffner [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 177(5). – P. 699-707.
170. Jackson, D. J. Emerging issues in pediatric asthma: gaps in EPR-3 guidelines for infants and children / D. J. Jackson // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2014. – Vol. 14(12). – P. 477.
171. Jesenak, M. Oxidative Stress and bronchial asthma in children—Causes or Consequences? / M. Jesenak, M. Zelieskova, E. Babusikova // *Frontiers in Pediatrics*. – 2017. – Vol. 5. – P. 162.
172. Johnson, M. ORAI channels in cellular remodeling of cardiorespiratory disease / M. Johnson, M. Trebak // *Cell Calcium*. – 2019. – Vol. 79. – P. 1-10.
173. Jones, R. Chronic Disease and Comorbidity / R. Jones // *Br J Gen Pract.* – 2010. – Vol. 60(575). – P. 394.

174. Kariyawasam, H. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship / H. Kariyawasam, G. Rotiroti // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 21(1). – P. 79-86.

175. Late-Onset asthma predicts cardiovascular disease events: the wisconsin sleep cohort is there a gender-specific association between asthma and carotid intima media thickness in swiss adolescents? / M. C. Tattersall, J. H. Barnet, C. E. Korcarz [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5(9). – P. e003448.

176. Left ventricular diastolic dysfunction and exertional ventilatory inefficiency in COPD / P. T. Muller, KAM Utida, T. R. L. Augusto [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2018. – Vol. 145. – P. 101–109.

177. Left ventricular mass indexing in infants, children, and adolescents: a simplified approach for the identification of left ventricular hypertrophy in clinical practice / M. Chinali, F. Emma, C. Esposito [et al.] // *J. Pediatr.* – 2016. – № 170. – P. 193-8.

178. Marques de Mello, L. A proposed scheme to cope with comorbidities in asthma / L. Marques de Mello, Á. A. Cruz // *Pulm. Pharmacol. Therapeut.* – 2018. – Vol. 52. – P. 41–51.

179. Matheson, M. C. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention / M. C. Matheson, K. J. Allen, M. L. Tang // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42. – P. 827–851.

180. Mirabelli M. C. Comorbidities of asthma in U.S. children / M. C. Mirabelli, J. Hsu, W. A. Gower // *Respiratory Medicine.* – 2016. – Vol. 116. – P. 34–40.

181. Morice, A. H. Reflux Aspiration and Lung Disease / A. H. Morice, P. W. Dettmar // Published in Springer International Publishing. – 2018. – 370 p. – Doi:10.1007/978-3-319-90525-9.

182. Nurmagambetov, T. The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013 / T. Nurmagambetov, R. Kuwahara, P. Garbe // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2018. – Vol. 15. – P. 348–356.

183. Obesity and symptoms of depression contribute independently to the poor asthma control of obesity / S. G. Kapadia, C. Wei, S. J. Bartlett [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Vol. 108. – № 8. – P. 1100–1107.

184. Okura, H. Renin-angiotensin system inhibitors in patients with myocardial infarction and secondary mitral regurgitation / H. Okura, T. Kataoka, K. Yoshida // *Heart*. – 2016. – Vol. 102(9). – P. 694-700.

185. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. AngelaIncalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascular Pharmacology*. – 2018. – Vol. 100. – P. 1-19

186. Oxidative stress in cardiovascular diseases and obesity: role of p66Shc and protein kinase C / E. De Marchi, F. Baldassari, A. Bononi [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2013. – P. 1-11.

187. Özkan, E. A., Evaluation of the left and right ventricular systolic and diastolic function in asthmatic children / E. A. Özkan, H. E. Khosroshahi // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2016. – Vol. – № 16(1). –145 P.

188. Parlar-Chun, R. Descriptions and outcomes of cardiac evaluations in pediatric patients hospitalized for asthma / R. Parlar-Chun, K. Kakarala, M. Singh. // *J Actma*. – 2019. – Vol. 22. – P. 1-7.

189. Parnell, J. Severe mitral regurgitation due to atrial tachyarrhythmia: cure by DC cardioversion / J. Parnell, M. Tahir, B. N. Shah // *Echo Res Pract*. –2019. – Vol. 6(2). – P. I1–I2.

190. Payne, G. A. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease / G. A. Payne, M. C. Kohr, J. D. Tune // *Br J Pharmacol*. – 2012. – Vol. 165(3). – P. 659-669.

191. Pediatric rhinosinusitis and asthma / D. Poddighe, I. Brambilla, A. Licari, G. L. Marseglia // *Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 141. – P. 94–99.

192. Pernow, J. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease / J. Pernow, A. Mahdi, J. Yang, Z. Zhou // *Cardiovasc Res*. – 2019. – Vol. 115(11). – P. 1596-1605. – Doi: 10.1093/cvr/cvz156.

193. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators / M. Cazzola, C. Page, L. Calzetta [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2012. – № 64. – P. 450-504.

194. Potassium currents in the heart: functional roles in repolarization, arrhythmia and therapeutics / N. Chiamvimonvat, Y. Chen-Izu, C.n E. Clancy [et al.] // *J Physiol.* – 2017. – Vol. 595(7). – P. 2229–2252.

195. Prabhakar, N. R. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 / N. R. Prabhakar, G. L. Semenza // *Physiol Rev.* – 2012. – Vol. 92(3). – P. 967–1003.

196. Prevalence and risk factors of asthma in mainland China: The CARE study / J. Lin, W. Wang, P.Chen [et al.] // *J Respir Med.* – 2018. – Vol. 137. – P. 48-54.

197. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO / B. Nordlund, E. Melén, E. S. Schultz [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2014. – Vol. 108. – № 8. – P. 1234–1237.

198. Pulmonary function and adverse cardiovascular outcomes: Can cardiac function explain the link? / M. S. Burroughs Peña, A. Dunning, P. J. Schulte [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2016. – Vol. 121. – P. 4–12.

199. Romanchuk, O. P. Regulatory peculiar features of uncontrolled bronchial asthma. *Journal of Education* / O. P. Romanchuk, Ya. I. Bazhora // *Health and Sport.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 330-346.

200. Salpeter, S. R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 2309–21.

201. Salpeter, S. R. Long-acting b-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events / S. R. Salpeter, A. J. Wall, N. S. Buckley // *The American Journal of Medicine.* – 2010. – Vol. 123. – P. 322–328.

202. Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure: Pathophysiology, Prognosis, and Therapeutic Considerations / W. Anita, M. D. Asgar, J. Michael [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1231-1248.

203. Serkan, S. F. Early Impairment Left Ventricular Mechanics in Children With Mitral Valve Prolapse / S. F. Çelik // *Am J Cardiol.* – 2019. – Vol. 123 (12). – P. 1992-1998.
204. Shedeed, S. Right ventricular function in children with bronchial asthma: a tissue Doppler echocardiographic study / S. Shedeed // *Pediatr Cardiol.* – 2010. – Vol. 31(7). – P. 1008-15.
205. Silbiger, J. J. Mechanistic insights into atrial functional mitral regurgitation: Far more complicated than just left atrial remodeling / J. J. Silbiger // *Echocardiography.* – 2019. – Vol. 36(1). – P. 164-169.
206. Sood, A. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma. basic mechanisms through population studies journal of allergy / A. Sood, S. A. Shore // *J Allergy (Cairo).* – 2013. – P. 785-835. – Doi:10.1155/2013/785835.
207. Small, P. Allergic rhinitis / P Small, P. K. Keith, H. Kim // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 14. – № 51. – P. 32-41.
208. Subjects with well-controlled asthma have similar health-related quality of life as subjects without asthma / S. Jansson, M. Axelsson, L. Hedman [et al.] // *Respiratory Medicine.* – 2016. – Vol. 120. – P. 64–69.
209. Szczepanska-Sadowska, E. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders / E. Szczepanska-Sadowska, K. Czarzasta, A. Cudnoch-Jedrzejewska // *Curr Hypertens Rep.* – 2018. – 19. – Vol. 20(3). – P. 19.
210. Tang, M. Genotype tailored treatment of mild symptomatic acid reflux in children with uncontrolled asthma (GenARA): Rationale and methods / M. Tang, K. Blake, J. J. Lima // *Contemp Clin Trials.* – 2019. – P. 78:27-33.
211. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review *Gut* / B. D. Havemann, C.A. Henderson, H. B. El-Serag // *Published in Gut* 2007. – Vol. 56 (12). – P. 1654-64. – Doi: 10.1136/gut.2007.122465.



212. The association of asthma and atrial fibrillation - a nationwide population-based nested case-control study / W. L. Chan, K. P. Yang, T.F. Chao [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – № 176. – P. 464–469.

213. The importance of endothelial dysfunction in resistance artery remodeling and cardiovascular risk / S. Masi, G. Georgiopoulos, M. Chiriaco [et al.] // *Cardiovascular Res.* – 2019. – Doi: 10.1093/cvr/cvz096.

214. The risk of myocardial infarction associated with inhaled b-adrenoceptor agonists / D. H. Au, R. N. Lemaitre, J. R. Curtis [et al.] // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 827-830.

215. The role of enteral oxygen-therapy in the correction of functional disturbances in the autonomic nervous system of the children presenting with chronic diseases of the respiratory organs / O.M. Konova, L. S. Namazova-Baranova, E. G. Dmitrienko, I. V. Davydova // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* – 2014. – Vol. 6. – P. 16-21.

216. The role of medical therapy in moderate to severe degenerative mitral regurgitation / L. Slipczuk, A. M. Rafique, C. D. Davila [et al.] // *Rev Cardiovasc.* – 2016. – Vol. 17(1-2). – P. 28-39.

217. Trends in adult current asthma prevalence and contributing risk factors in the United States by state: 2000-2009 / X. Zhang, T. Morrison-Carpenter, J. B. Holt [et al.] // *BMC Publ. Health.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1156.

218. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? / J. Just, P. Saint Pierre, F. Amat [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 26(4). – P. 300–5.

219. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Ait-Khaled, R. Beasley [et al.] // *Thorax.* – 2007. – Vol. 62. – P. 758-766.

220. Wu, C. Molecular and pathophysiological features of angiotensinogen: a mini review / C. Wu, H. Lu, L. A. Cassis, A. Daugherty // *N Am J Med Sci.* –2011. – Vol. 4. – P. 183–90.

221. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity / J.-H. Chen, L. Qin, Y.-Y. Shi [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2016. – Vol. 121. – P. 48–58.

222. Yeryomenko, G. V. The dependence of the endothelial function on comorbid states in patients with asthma / G. V. Yeryomenko *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71(2 pt 1). – P. 329-332.