

Тбилисский государственный медицинский Университет

На правах рукописи

НИНО ЧАНТУРАЯ

**Диагностика повреждения сердечно-сосудистой системы и стратификация
прогностического риска у детей с бронхиальной астмой**

14.00.09 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Тбилиси
2006

Работа выполнена в научно-исследовательском педиатрическом институте им. И. Пагава и в педиатрической клинике Тбилисского Государственного Медицинского Университета им. Г. Жвания.

Научный руководитель - Лиа Жоржوليани, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные опоненты: - Нугзар Убери, доктор медицинских наук, профессор (14.00.09);

- **Русудан Карселадзе**, доктор медицинских наук, профессор(14.00.09).

Защита диссертации состоится _____ 2006 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета m 14.01.N7 в тбилисском государственном университете (0177, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела №33).

Ознакомиться с диссертацией можно в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (0160, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела №29).

Автореферат разослан _____ 2006 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат мед. наук, доцент

И. Джикия

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма является глобальной проблемой здравоохранения. Негативная тенденция распространения астмы главным образом ассоциирована с детским возрастом. Заболевание, сформированное в детском возрасте и протекающее с обструкцией дыхательных путей, часто становится причиной снижения трудоспособности, ограничения каждодневной активности и инвалидности (Баранов А.А., 2005).

При бронхиальной астме, эволюция заболевания зависит от возраста дебюта, степени прогрессирования и, с точки зрения ухудшения прогноза, от адаптационных возможностей кардиоваскулярной системы. На сегодняшний день, при неспецифической хронической патологии легких, важнейшей проблемой пульмонологии остается ранняя диагностика морфофункциональных изменений сердца и их коррекция (Л.Д.Садобекова, 2002).

У больных бронхиальной астмой, на фоне выраженных обструктивных и рестрикционных изменений, возможно развитие гипоксии, нарушение диффузионной способности легкого и гипоксемии, что нередко сопровождается вторичной легочной гипертензией и, соответственно, дисфункцией правого желудочка. Легочную гипертензию обуславливает активно-пассивное воздействие комбинации факторов на гемодинамику легкого. Основным фактором является артериальная гипоксемия, прогрессирование которой при хронической легочной патологии, практически всегда сопровождается развитием легочной гипертензии (А. Nakanura, 2000; E. Clini, 2000). Такие нарушения газового обмена, как гиперкапния (рост PaCO_2), ацидоз, также влияют на развитие артериальной гипертензии. Предполагают, что в данном случае, подъем давления в легочной артерии обусловлен не прямой вазоконстрикцией, а увеличением фракции выброса крови (А.С.Стокетт, 2000; Т.Е. Сиддонс, 2000).

Большинство исследований кардиальных изменений и гипертензии, развившихся в малом кругу кровообращения на фоне обструкционного заболевания легких, выполнены на взрослых. Единичные работы, выполненные на детях, методологически неполноценны и гетерогенны. В литературе отсутствует комплексные инструментально-лабораторные исследования. Таким образом, весьма актуально интегральное исследование этого вопроса среди детского контингента с использованием современной методологии.

Цель исследования

Целью исследования является диагностика повреждений сердечно-сосудистой системы и выявление прогностических стратификационных групп риска среди детей больных бронхиальной астмой.

Задачи исследования

1. Подбор клинической популяции детей больных бронхиальной астмой и проведение одномоментного, кросс-секционного исследования;
2. Доплерографическая оценка морфо-функционального состояния сердца и легочной гемодинамики во время астматического приступа и в период ремиссии;
3. На основании вариабельности сердечного ритма, исследование симпатической и парасимпатической регуляции;
4. Выявление риск-факторов способствующих повреждению сердечно-сосудистой системы имеющих отрицательную прогностическую значимость у детей больных бронхиальной астмой;
5. Стратификация прогностического риска повреждения сердечно-сосудистой системы, с учетом тяжести и длительности бронхиальной астмы.

Научная новизна работы

Впервые, у детей с бронхиальной астмой, на основании современного методологического подхода, проведена интегральная оценка изменений морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и корреляционной зависимости изменений кардиореспираторной системы.

Практическая значимость работы

Полученные результаты позволили разработать электрофизиологические и эхометрические критерии адаптационно-компенсаторных изменений сердца, с учетом тяжести течения бронхиальной астмы, что дает возможность образовать стратифицированные риск-группы, с целью улучшения прогноза течения заболевания и менеджмента.

Положения выносимые на защиту:

- У детей больных бронхиальной астмой частота изменений сердечно-сосудистой системы коррелирует с тяжестью и длительностью течения заболевания.
- Выявлены отрицательные корреляционные связи между градиентом давления в легочной артерии и функциональным показателем внешнего дыхания.

- На основании многофакторного статистического анализа анамнестических данных, кардиальных клинических признаков, электрокардиографических, доплерокардиографических и поведенческих показателей возможна стратификация прогностического риска и выделение риск групп.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на расширенном заседании ученого совета НИИ педиатрии им. И. Пагава; на заседании ассоциации педиатров Грузии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано три научных труда.

Внедрение в практику

Методы исследования и разработанные рекомендации внедрены в НИИ педиатрии.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 132 печатных страницах, содержит вступление, 4 главы собственных исследований, анализ полученных данных, выводы и практические рекомендации, список литературы (170). В работу включено 16 таблиц, 12 диаграмм и 3 рисунка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе педиатрической клиники им. Г.Жвания Тбилисского Государственного Медицинского Университета и НИИ педиатрии им. И.Пагава. Проведены одномоментные кросс-секционные исследования. Подбор клинической популяции детей больных бронхиальной астмой осуществлялся на основании амбулаторно-стационарной обращаемости. В исследуемую популяцию, без случайного отбора, объединены пациенты, у которых на основании анамнестических, клинико-лабораторных показателей и инструментальных исследований (изучение функции внешнего дыхания) выставлен диагноз бронхиальной астмы легкой тяжести, средней тяжести и тяжелой. Исследованы 94 пациента с бронхиальной астмой от 6 до 16 лет. Диагностику заболевания проводили согласно критериям Глобальной Инициативы бронхиальной астмы (GINA, 2002), на основании сопоставления аллергологических исследований *in vivo* (использовали претесты фирмы ALK sherax) и исследования функции внешнего дыхания (использовали аппарат BODISTAR EF-90). До включения в программу исследования, у родителей брали согласие на проведение инструментально-лабораторных исследований. В контрольную группу включили 35 практически здоровых детей той же возрастной группы. В контрольную группу подбирали детей, у которых за последние 6 месяцев не наблюдались острые, и хронические заболевания, в анамнезе не отмечалась тяжелая травма и физическое развитие соответствовало соматометрическим показателям данной популяции.

До начала исследований, предварительно были разработаны критерии включения в исследование и исключения из исследований.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст ребенка (от 6 до 16 лет)
2. Степень тяжести течения бронхиальной астмы
3. Периоды приступа и ремиссии бронхиальной астмы
4. Отсутствие острой патологии

Критерии исключения из исследований:

1. В процессе исследования, выявление сопутствующей соматической патологии, которая могла бы воздействовать на функциональные показатели сердечно сосудистой системы;
2. Вероятность неблагоприятного исхода заболевания
3. Отказ от участия в исследовании

На каждого пациента заполняли стандартный вопросник, который содержал информацию о течении перинатального периода, ретроспективные анамнестические данные, преморбидном фоне, социальных факторах и поведенческих факторах подростка.

Наблюдение над пациентами проходило на фоне клинического течения заболевания, без активного вмешательства в процесс лечения.

В процессе исследования, с целью оценки морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, пациентам проведен комплекс клинико-инструментальных исследований – электрокардиография, доплерография и оценка вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии, в период приступов бронхиальной астмы и ремиссии.

С целью обеспечения гомогенности исследуемого контингента учитывались следующие факторы – возраст пациента, пол, ранний анамнез, степень наследственной отягощенности аллергическими, пульмональными и васкулярными заболеваниями, тяжесть, длительность и особенности течения основного заболевания, сопутствующая патология, проведенное лечение и др. Целью сравнительного анализа вышеперечисленных факторов являлось выявление прогностических риск факторов негативного значения для формирования нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой. Для любой экспозиции, определялось соотношение шансов, с использованием тетрагорической таблицы.

Таблица 2x2

Экспозиция	Основная группа	Контрольная группа
Экспонированные	A	B
Неэкспонированные	C	D

Соотношение шансов (OR) определялось по формуле AD/BC.

Кроме стандартных риск факторов, учитывали рекомендации американской кардиологической ассоциации о кардиоваскулярных риск факторах в детском и подростковом возрасте (2005): табакокурение, гиподинамия, гипертония, излишний вес, характер питания и наследственная отягощенность.

На последнем этапе исследований, на основе клинических и инструментальных данных, с учетом длительности и тяжести бронхиальной астмы, проведена стратификация прогностического риска нарушений сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной

астмой – выделены дети с низким, средним и высоким риском развития нарушений сердечно-сосудистой системы:

группа низкого риска: средняя тяжесть бронхиальной астмы + функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, без изменений данных инструментальных исследований.

группа среднего риска: средняя тяжесть бронхиальной астмы + сформировавшиеся синдромы психо-вегетативной дисфункции, что обуславливает необходимость мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы

группа высокого риска: бронхиальная астма средней тяжести/тяжелая + изменения морфо-функционального состояния сердца и легочной динамики, подтвержденные доплерокардиографическими исследованиями, что требует адекватной коррекции уже на раннем этапе заболевания.

В период наблюдения над пациентами, осуществлены следующие клинические и параклинические исследования:

1. стандартные аллергологические исследования
2. исследование функции внешнего дыхания (с использованием аппарата BODISTAR EF-90)
3. электрокардиографические исследования (электрокардиограф ЭК1Г – 03М)
4. доплерографические исследования (с использованием аппаратов Aloka-650 и Medison-8000).
5. функциональное состояние ВНС исследовали на базе компьютеризованного комплекса ритмокардиоскопа, по методу П. Рифтина. Анализ сердечного ритма предусматривал определение частоты сердечного ритма и изучение вариабельности сердечного ритма. Физиологическая интерпретация показателей осуществлялась по Р. Баевскому (Баевский Р., 2001). Для характеристики ортостазии использовали показатели предложенные А. Рифтиным. Вегетативное обеспечение во время нагрузки определяли соотношением статистических параметров сердечного ритма при спокойном состоянии и в ортостазе.

Исследования проводили в динамике: во время приступа, на десятый день после начала лечения и в период ремиссии.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного пакета SPSS/V.12 (Statistical Package for Social Sciencies).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования проведены на 94-х больных бронхиальной астмой, в возрасте от 6 до 16 лет. У 25,5% исследованного контингента (24 больных) было отмечено легкое течение астмы, в 53,2% случаев (50 детей) средней тяжести, 21,3% (20 детей) – тяжелое течение астмы. Длительность заболевания не превышала 6 лет в 44% бронхиальной астмы средней тяжести и 30% тяжелой формы и составляла более 6-ти лет в 56% случаев бронхиальной астмы средней тяжести и 70% случаев при тяжелом течении заболевания. В контрольную группу вошло 35, практически здоровых, детей того же возраста.

При изучении клинико-аллергологических характеристик бронхиальной астмы установлено, что преморбидный фон заболевания преимущественно представлен ранними аллергическими изменениями кожи (31,1%), пищевой и медикаментозной сенсibilизацией (16,6%) и частыми респирациями способствующими аллергической экспозиции (52,3%). Наиболее частыми причинами дебюта заболевания и осложнений являлись климато-географические (38,2%), сезонные, метеорологические факторы (24,7%)

и аллергены помещений. Зафиксировано наличие таких потенциальных аллергенов, как коллекторы пыли (45,1%), растения (31,7%), шерсть (73,2%), животные (36,6%). Число курящих родителей достоверно ($p < 0,05$) превышало число некурящих родителей. Заболевание характеризовалось поливалентной сенсibilизацией и снижением показателей функционального состояния внешнего дыхания (30-40%), что коррелировало с тяжестью течения заболевания.

Особенности течения бронхиальной астмы, степень прогрессирования и прогноз значительным образом, зависят от адаптационных возможностей кардиоваскулярной системы (Barnes P.L., 2003). Эпизоды гипоксемии и гипоксии, развивающиеся во время приступа бронхиальной астмы, ухудшают функциональное состояние миокарда и способствуют развитию легочной гипертензии (Jonson C., 2002). Исходя из вышеуказанного, при наличии бронхиальной астмы, особое значение приобретает раннее выявление изменений кардиоваскулярной системы.

На нашем материале, в период ремиссии бронхиальной астмы, со стороны нарушений сердечно-сосудистой системы, в единичных случаях представлены бледность (11), тахикардия (5), систолический шум (10), акцент второго тона на легочной артерии (10). Во время приступа, наряду с привиденными признаками проявляется кардиалгия (16), приглушение сердечных тонов (41), акроцианоз (16), аритмия, особенно у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы.

С целью раннего выявления сердечных изменений, практически всем пациентам проводили ЭКГ исследования. В большинстве случаев выявлено нарушение ритма по типу синусной аритмии (72%) и увеличение частоты сердечных сокращений (60%). Понижение вольтажа наиболее часто отмечалось у пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелой формой заболевания, что объясняется дистрофическими и метаболическими нарушениями в сердечной мышце обусловленными хронической гипоксией. У тех же пациентов внимание привлекает повышение Т зубца более чем на 7мм в V₂ отведении и увеличение длительности систолы, что указывает на гипоксию миокарда. S тип ЭКГ отмечается почти у половины пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы (45%) и у части пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести (26,5%). Частыми изменениями были деформация Т зубца (67%): увеличение либо уменьшение его амплитуды, изменение формы вершины, перемещение ST интервала на 65% выше либо 35% ниже изолинии. Исходя из вышеотеченного, у большинства пациентов с бронхиальной астмой. Особенно при тяжелых формах заболевания, со стороны кардиальной системы выявлены в основном функциональные сдвиги.

Таким образом, наиболее частыми ЭКГ признаками являются - тахикардия, отклонение сердечной оси вправо, понижение вольтажа, повышение амплитуды RV₂ более чем на 7мм и S тип ЭКГ, что свидетельствует о метаболических и дистрофических нарушениях в сердечной мышце (Palatini P., 1997).

Доплерографические исследования проведены у 74 детям. В 73% случаев (54 ребенка) исследованного контингента (в частности: давность заболевания менее 6 лет – 24 ребенка и давность заболевания более 6 лет – 30 детей) отмечена персистирующая бронхиальной астмы средней тяжести, а у 27% пациентов (20 детей) (давность заболевания менее 6 лет – 12 детей и давность заболевания более 6 лет – 8 детей) диагностирована тяжелая форма персистирующей бронхиальной астмы.

В период обострения бронхиальной астмы, с учетом тяжести и длительности заболевания, были определены следующие параметры:

EF – фракция выброса (%), LVDD – диастолический диаметр левого желудочка (мм), LVSD – систолический диаметр левого желудочка (мм), RVDD – диастолический диаметр правого желудочка (мм), V_{ра} – скорость кровяного потока в легочной артерии (м\сек.), S_{пра} – систолическое давление в легочной артерии (мм рт. ст.), CI – индекс сердца.

Показатели, полученные в период обострения легкой формы бронхиальной астмы практически не отличались от показателей контрольной группы того же возраста.

Гемодинамические нарушения в период обострения среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы зависели от длительности болезни.

Развившиеся в бронхах воспалительные изменения, вызванные обструкцией, нарушениями вентиляционной функции легких и альвеолярной гипоксией, обуславливали излишнюю нагрузку правых частей сердца, их дилатацию и, в конечном счете, увеличение давления в легочной артерии. Доплерэхокардиографические признаки легочной гипертензии (более SP_{pa} 30 мм рт. ст.) в период обострения зафиксированы у большинства пациентов, страдающих тяжелой астмой, длительность заболевания которых превышала 6 лет. (таблица 1)

Таблица 1

**Кардиогемодинамические показатели в период обострения бронхиальной астмы
(длительность заболевания
превышала 6 лет)**

параметр	контрольная группа	легкая форма бронхиальной астмы	среднетяжелая бронхиальная астма	тяжелая бронхиальная астма
LVDD мм	40,7±1,5	39,5±1,2	39,3±0,7	41,9±1,3
LVSD мм	22,4±1,4	21,7±9,8	22,6±1,0	25,4±1,4
RVDD мм	14,8± 0,7	16,5±0,6	19,7±0,6	20,9±0,5
DTRW мм	2,1±0,07	2,5±0,09	2,6±0,1	5,0±0,4
Vpa м/сек	0,9±0,02	1,0±0,03	0,9±0,05	1,1±0,06
SPpa мм рт.ст.	21,1±1,7	24,9±1,6	32,2±0,8	40,0±2,5
EF %	72,1±3,0	74,8±1,2	74,5±2,4	71,7±2,7
CI	3,3±0,3	3,4±0,1	3,5±0,2	3,6±0,4

p<0,05

В процессе исследования были оценены систолические и диастолические функции миокарда. Было установлено, что изменения сократительной функции левого желудочка и показатель систолических функций в основном колебались в пределах возрастной нормы (таблица 2), но гипердинамический режим напряженной работы сердечной мышцы в период приступа бронхиальной астмы, вызывал гиперфункцию миокарда, что явно отразилось на диастолических функциях левого желудочка (таблица 3).

У пациентов с длительностью заболевания более 6 лет зафиксированы начальные изменения диастолической дисфункции желудочков: прибавление систолических параметров левого предсердия, значительное увеличение скорости трансмитрального потока в фазе систолы предсердия и соответственно уменьшение E/A параметров, выражающее соотношение скоростей потока в атриовентрикулярных клапанах в фазе ранней диастолы и предсердной систолы (таблица 3). Полученные результаты указывают на возможный дебют диастолической дисфункции и обусловлены дефицитом оксигенации во время бронхиальной астмы и нарушением процессов активного ослабления миокарда.

Таблица 2

**Показатели систолической функции левого желудочка
у детей больных бронхиальной астмой**

Параметр	Контрольная группа (n=35)	Полученные результаты (n=74)	p
LVD мм	25 ± 5,8	27 ± 4	>0,01
LVS мм	16,5 ± 1,5	16,7 ± 2,1	>0,01
EDV мл	28 ± 10	26 ± 8	>0,01
ESV мл	8,5 ± 2,5	9 ± 3	>0,01
SV мл	25 ± 5,2	24 ± 5	>0,01

Таблица 3

**Показатели диастолической функции левого желудочка
у детей больных бронхиальной астмой**

Параметр	Контрольная группа (n=35)	Полученные результаты (n=74)	p
LA мм	16,9 ± 4,3	18,3 ± 3,8	>0,01
E м\с	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,2	<0,01
A м\с	0,56 ± 0,13	1,14 ± 0,53	<0,01
E/A	1,9 ± 0,6	1,2 ± 0,4	>0,01

У детей, страдающих среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой, в динамике: в момент приступа, на десятый день после начала лечения и в период ремиссии, проводилась оценка таких функциональных и гемодинамических показателей, как: HR – частота сокращений сердца (м), SV – ударный объем (мл), CO – минутный объем (мл\л) и Та- кривая акцелерации доплеровского потока.

Дети, больные бронхиальной астмой средней тяжести, по изменению гемодинамических показателей разделились на две группы (таблица 4):

Таблица 4

Эхокардиографические показатели гемодинамических изменений у детей больных бронхиальной астмой средней тяжести

I группа (n=24)	SV (ml)		CO (ml/m)		Та		HR (m)					
	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения				
Менее 6 лет	57,0 ±3,7	65,3 ±4,3*	63,9 ±5,2*	4639 ±146	5877 ±154*	5612 ±170*	118 ±4,0	104,7 ±3,8*	113 ±4,3	81,4 ±4,2	90,0 ±7,1*	89,0 ±3,7*

* p < 0,05

II группа (n=30)	SV (ml)		CO (ml/m)		Та		HR (m)					
	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа 10-ый день лечения				
Более 6 лет	55,7 ±4,1	49,9 ±7,2*	51,6 ±4,9	4712 ±110	4660 ±121	4490 ±132*	114 ±5,3	116,4 ±4,4*	112,6 ±4,9	84,6 ±4,0	93,4 ±5,2*	90,3 ±4,7*

* p < 0,05

В первой группе отмечено увеличение ударного объема и минутного объема, на фоне увеличения частоты сердечных сокращений и понижения Та показателя (кривая акцелерации доплер потока), что указывало на нормальные сократительные возможности миокарда. Такой тип реакции зафиксирован в 44,4% случаев бронхиальной астмы средней тяжести.

Во второй группе отмечено уменьшение ударного объема и минутного объема, а во время приступа – увеличение частоты сокращений сердца и рост Та показателя в легочной артерии, что указывало на повышение сопротивления в просвете кровеносного сосуда и на напряженную работу миокарда в условиях постоянной гипоксии. Второй тип, протекающий в условиях уменьшения минутного объема, зафиксирован в 55,6% случаев с бронхиальной астмой средней тяжести, и он был оценен как неблагоприятный, требующий коррекции.

Доплерографические исследования проведены у 20 детей с тяжелой формой бронхиальной астмы (Таблица 5). В этой группе по результатам доплерографических исследований выделены 4 варианта гемодинамического ответа.

I вариант – увеличение минутного объема, за счет увеличения частоты сокращений сердца и ударного объема. При этом отмечено снижение Та (25% пациентов);

II вариант - увеличение минутного объема и частоты сердечных сокращений на фоне практически неизменного уровня ударного объема и Та (35% пациентов);

III вариант – снижение минутного объема и частоты сердечных сокращений на фоне роста частоты сердечных сокращений и Та (30% пациентов);

IV вариант - снижение минутного объема и уровня ударного объема на фоне уменьшения частоты сердечных сокращений и практически неизменного уровня Та (10% пациентов).

Последние два варианта (II группа) получили оценку неблагоприятной и нуждалась в корректировании.

В соответствии с полученными данными оказалось, что тяжесть протекания бронхиальной астмы определяет формирование компенсаторной гиперфункции миокарда и гиперкинетического типа гемодинамики. Увеличение минутного объема в этом случае улучшает вентиляцию, увеличивает коэффициент усвоения кислорода.

Таблица 5

Эхокардиографические показатели гемодинамических изменений у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы

I группа (n=12)	SV (ml)			CO (ml/m)			Ta			HR (m)			
	Давность заболевания	ремиссия	Период приступа	ремиссия	Период приступа	10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа	10-ый день лечения	ремиссия	Период приступа	10-ый день лечения	
I вариант (n=5)		50,4 ±2,7	55,5 ±2,8*	53,2 ±3,0*	4379 ±102	5250 ±114*	4707 ±118*	111 ±3,4	105,7 ±3,3*	109 ±4,2	86,9 ±2,2	94,6 ±3,3*	91 ±3,0
II вариант (n=7)		56,3 ±2,3	58,1 ±3,5*	57,5 ±4,2	4712 ±130	5362 ±14*	5003 ±16*	113 ±2,5	111 ±3,1	111 ±2,6*	83,7 ±1,9	92,3 ±4,1*	88,8 ±3,2*

* $p < 0,05$

Эти два варианта (I группа), оценивались как благоприятные.

II группа (n=8)	SV (ml)			CO (ml/m)			Ta			HR (m)			
	Давность заболевания	ремиссия	Период приступов	ремиссия	Период приступов	10-ый день лечения	ремиссия	Период приступов	10-ый день лечения	ремиссия	Период приступов	10-ый день лечения	
I вариант (n=6)		48,6 ±1,1	44,5 ±2,1	45,9 ±1,6	4325 ±90	4209 ±102	4187 ±96	108,1 ±1,3	112 ±3,1	109,4 ±2,4	89 ±3,3	94,6 ±2,6*	93,7 ±3,0*
II вариант (n=2)		57,7 ±2,0	54,6 ±3,7	56,6 ±2,9	5019 ±111	4477 ±101	4414 ±122	116,3 ±2,5	116,1 ±3,3	112,3 ±3,6	87,0 ±3,2	82,1 ±2,5	92,5 ±3,4*

* $p < 0,05$

Существование тесной функциональной связи между респираторной и кардиоваскулярной системами и общая задача снабжения кислородом органов и тканей влияет на формирование кардиореспираторных изменений при легочной патологии протекающей по обструктивному типу.

Характер изменений в сердечно сосудистой системе выявленный в результате наших исследований с одной стороны определил тяжесть протекания бронхиальной астмы, а с другой периоды обострения заболевания и ремиссии. Изменения кардио-васкулярной системы были значительными ($p < 0,05$), когда длительность заболевания превышала 6 лет и, в таком случае, косвенные признаки изменений проявлялись и в периоде ремиссии.

На основании интегральной оценки и анализа кардиореспираторных изменений у детей с бронхиальной астмой, у которых в легочной артерии доплерографически отмечается нормальный градиент давления, выявлено умеренное снижение спирографических показателей (VC, FEV1, IT). Означенные изменения зафиксированы в группах, где давность заболевания не превышала 6 лет. При давности заболевания более 6

лет, отмечалось значительное снижение спирографических показателей и достоверное увеличение градиента давления в легочной артерии.

Таким образом, согласно полученным данным, выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между градиентом давления в легочной артерии и большинством показателей внешнего дыхания (таблица 6). Увеличение градиента давления в легочной артерии сопровождалось нелинейным уменьшением показателей внешнего дыхания, таких как индекс Тифно и максимальная вентиляция легких, что с точки зрения кардиолога является неблагоприятным прогностическим фактором.

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой, оценка морфо-функционального состояния сердца и доплерографическое исследование легочной динамики указывает на необходимость мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы уже на раннем этапе заболевания.

В процессе исследований, на основании вариабельности сердечного ритма изучали функциональные показатели вегетативной нервной системы, симпатическую и парасимпатическую регуляцию. Кардиоинтервалографические исследования проведены 54 пациентам с бронхиальной астмой (мальчики – 51%, девочки – 49%) и 35 практически здоровым детям того же возраста (контрольная группа).

Согласно полученным данным, дети младшего возраста с бронхиальной астмой, в отличие от здорового контингента, в спокойном состоянии характеризуются выраженным парасимпатическим направлением вегетативной активности и низкими функциональными резервами сердца при переходе к новому уровню функционирования. Аналогичная структура вегетативной регуляции сердечного ритма, однако, более резко выраженная оказалась и у подростков больных бронхиальной астмой. В общей сложности, вегетативное обеспечение у пациентов подростков характеризовалось преобладанием симпатической активности и недостаточностью активности вагуса, что указывало на напряжение вегетативной регуляции с риском адаптивных механизмов.

Таблица 6

Результаты рангового корреляционного анализа Спирмена (rs) между градиентом давления в легочной артерии и показателями внешнего дыхания

Показатель	корреляционный коэффициент Спирмена (rs)	Уровень достоверности (p)	Чувствительность корреляционного коэффициента (%)
VC	- 0,34	0,06	9,6
FVC	- 0,42	0,02	3,1
FEV1	- 0,39	0,03	1,1
IT	- 0,45	0,01	9,1
PEF	- 0,38	0,04	14,8
FEF25	- 0,41	0,02	21,0
FEF50	- 0,418	0,02	20,0
FEF 75	- 0,33	0,07	17,9

Таким образом, дети с бронхиальной астмой отличались от здоровых доминированием блуждающего нерва в спокойном состоянии и гиперактивностью симпатической части вегетативной нервной системы при нагрузках, на фоне низких адаптивных возможностей сосудистого компонента.

Разделение на группы по изначальному вегетативному тону и сравнению со здоровым контингентом позволило оценить структурную неоднородность вегетативной регуляции сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой.

При исследовании риск факторов любого патологического процесса обязательным условием является не констатация и элиминация произвольного признака, фактора, либо явления ассоциированного с его началом и развитием, а установление факторов запускающих и усиливающих данный процесс. Исходя из этого, оценка изменений сердечно сосудистой системы при бронхиальной астме осуществлялось не только на основании анализа клинико-функциональных показателей, но и на основании изучения особенностей биологических и социальных риск факторов, способствующих развитию этих изменений.

Определялось соотношение шансов прогностически значимых риск факторов (OR), у пациентов с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелой формой заболевания с учетом интервала надежности в 95%. Кроме этого, оценивались рекомендованные американской кардиологической ассоциацией, риск факторы нарушения функционирования кардиоваскулярной системы, распространенные у детей и подростков (потребление табака, гипертензия, избышний вес, степень наследственная отягощенность).

Достоверные данные получены по следующим показателям: длительность болезни более 6 лет – OR=1,8 (CI 0,5-5,5); избышний вес - OR=1,06 (CI 0,37-2,9); табакокурение - OR=1,1 (CI 0,2-7,2); наследственная отягощенность со стороны сердечно-сосудистой системы - OR=1,8 – 1,75 (CI 0,5-5,7). По кардиальным клиническим признакам: приглушенные тоны сердца - OR=3,68 (CI 1,1-11,1); акроцианоз - OR=6,31 (CI 1,1-35,3); кардиалгия - OR=12 (CI 2,35-62,4); легкая тахикардия - OR=1,87 (CI 0,6-5,8); умеренная тахикардия - OR=2,3 (CI 0,6-9,1); эпизодическая гипертензия - OR=2,62 (CI 0,8-8,5); акцент 2-го тона на легочной артерии - OR=1,8 (CI 0,3-3,6); систолический шум - OR=2,8 (CI 0,93-8,3). По данным ЭКГ: снижение вольтажа - OR=1,58 (CI 0,5-4,6); S тип - OR=1,06 (CI 0,3-2,9); неполная блокада пучка Гисса - OR=1,37 (CI 0,4-4,1).

На последнем этапе исследований, на основании анализа функциональных и инструментальных исследований кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой. Проведена риск-стратификация или распределение пациентов по однородным группам, с целью установления ожидаемого прогноза и разработки соответствующих превентивных и терапевтических мероприятий.

При риск-стратификации учитывались следующие клинические и инструментальные параметры:

- возраст детей
- длительность бронхиальной астмы
- тяжесть бронхиальной астмы (легкая, средней тяжести, тяжелая)
- клинические признаки со стороны кардиоваскулярной системы
- кардиоинтервалографические показатели
- ЭКГ показатели
- данные доплерэхографии
- прогностические риск-факторы

Разработаны три прогностические модели, позволяющие предположить вероятность развития осложнений со стороны кардиоваскулярной системы у детей, с учетом тяжести протекания бронхиальной астмы и прогностически значимых риск-факторов:

Группа низкого риска – средняя тяжесть бронхиальной астмы; длительность заболевания более 6 лет; наследственная отягощенность со стороны сердечно-сосудистой системы; выраженная вегетативная дисфункция; транзиторные кардиальные клинические признаки в периоде ремиссии: приглушенные тоны сердца, кардиалгия, легкая тахикардия, эпизодическая гипертензия, акцент 2-го тона на легочной артерии. ЭКГ изменения – снижение вольтажа.

Группа среднего риска – бронхиальная астма средней тяжести протекания и тяжелая; длительность заболевания более 6 лет; наследственная отягощенность со стороны сердечно-сосудистой системы; выраженная вегетативная дисфункция;

кардиальные клинические признаки в период ремиссии - приглушенные тоны сердца, кардиалгия, легкая тахикардия, эпизодическая гипертензия, акцент 2-го тона на легочной артерии, акроцианоз.

ЭКГ изменения – снижение вольтажа, синусовая аритмия

Результат доплерографических исследований – увеличение минутного объема на фоне тахикардии, при неизменном Та и ударного объема.

Рекомендации: профилактические кардиологические исследования в раз год, целесообразно доплерокардиографическое исследование.

Группа высокого риска – тяжелое течение бронхиальной астмы; длительность заболевания более 6 лет; наследственная отягощенность со стороны сердечно-сосудистой системы; излишний вес, потребление табака; выраженная вегетативная дисфункция;

Кардиальные клинические признаки в период ремиссии - акроцианоз, умеренная тахикардия, систолический шум.

ЭКГ изменения – неполная блокада правой веточки пучка Гисса

Результат доплерографических исследований – уменьшение минутного объема и ударного объема на фоне увеличения частоты сокращений сердца и увеличении Та.

Рекомендации: обязательно динамическое наблюдение, включая доплерографию, каждые 6 месяцев. Адекватное и эффективное лечение сопутствующей патологии; коррекция поведенческих риск-факторов. В периоде ремиссии бронхиальной астмы, «сохранность» изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, возможно, обусловлены персистенцией воспалительных изменений и неоднородностью морфологических изменений на различных участках бронхиального дерева. Выявленные гемодинамические изменения, наряду с воспалительными процессами респираторного тракта, обуславливают неэффективную работу дыхательного аппарата, тканевую гипоксию, перегрузка дыхательной мускулатуры, что само по себе способствует развитию дистрофических процессов легочной ткани и углубляет ремоделирование бронхопульмональной системы (Ривкин А.И., 2003).

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой, особое значение приобретает своевременная диагностика изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и выявление легочной гипертензии на ранней стадии, с целью избежания прогрессирования данных изменений и, вместе с этим, для профилактики миокардиодистрофии, легочной, а также кровеносной декомпенсации. В современных условиях, оптимальным средством ранней диагностики этих изменений у детей с бронхиальной астмой является эхокардиография в сочетании с доплерографией и исследование гемодинамики легкого.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития изменений сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой коррелирует с тяжестью и длительностью заболевания ($p < 0,05$);
2. Увеличению градиента давления в легочной артерии сопутствует нелинейное снижение показателей внешнего дыхания: индекса Тифно и максимальной вентиляции легких;
3. Длительное протекание бронхиальной астмы вызывает развитие диастолической дисфункции желудочка, что подтверждают следующие эхокардиографические изменения: увеличение систолического размера левого предсердия, увеличение скорости трансмитрального потока в фазе систолы предсердия и уменьшение соотношения скоростей потока в атриовентрикулярных клапанах в фазе ранней диастолы и систолы предсердия.

4. Развившиеся в бронхах воспалительные изменения - обструкция, нарушения вентиляционной функции легких и альвеолярная гипоксия, обуславливали нагрузку правых частей сердца, их дилатацию и увеличение давления в легочной артерии. Доплерэхокардиографические признаки легочной гипертензии (более SPpa 30 мм рт. ст.) преобладали у пациентов, страдающих тяжелой астмой. (длительность заболевания превышала 6 лет).
5. По данным доплерэхокардиографического исследования, во время бронхиальной астмы были установлены два варианта ненадежного гемодинамического ответа: Уменьшение минутного объема и ударного объема на фоне тахикардии и увеличения Та (30% пациентов) и уменьшения минутного объема и ударного объема на фоне уменьшения частоты сокращения сердца и практически неизменного Та (10% пациентов).
6. Для детей с бронхиальной астмой характерны признаки вегетативной дисфункции, с преобладанием ваготонической регуляции в спокойном состоянии и доминированием симпатической составляющей вегетативного влияния при нагрузках;
7. Установлены риск-факторы нарушения сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой:
 - анамнестические данные: длительность болезни более 6 лет – OR=1,8 (CI 0,5-5,5); избыточный вес - OR=1,06 (CI 0,37-2,9); табакокурение - OR=1,1 (CI 0,2-7,2); наследственная отягощенность со стороны сердечно-сосудистой системы - OR=1,8 – 1,75 (CI 0,5-5,7).
 - кардиальные клинические признаки: приглушенные тоны сердца - OR=3,68 (CI 1,1,1); акроцианоз - OR=6,31 (CI 1,1-35,3); кардиалгия - OR=12 (CI 2,35-62,4); легкая тахикардия - OR=1,87 (CI 0,6-5,8); умеренная тахикардия - OR=2,3 (CI 0,6-9,1); эпизодическая гипертензия - OR=2,62 (CI 0,8-8,5); акцент 2-го тона на легочной артерии - OR=1,8 (CI 0,3-3,6); систолический шум - OR=2,8 (CI 0,93-8,3).
 - ЭКГ показатели: снижение вольтажа - OR=1,58 (CI 0,5-4,6); S тип - OR=1,06 (CI 0,3-2,9); неполная блокада пучка Гисса - OR=1,37 (CI 0,4-4,1)
 - комбинация различных вариантов доплерэхокардиографических изменений;
8. У детей с бронхиальной астмой, на основании риск-стратификации, выделены низкая, средняя и высокая риск-группы нарушений сердечно-сосудистой системы

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- С целью оптимизации лечения астмы и объективизации оценки кардиоваскулярной системы необходимо комплексное и динамическое исследование функции внешнего дыхания, центральной и легочной гемодинамики в период приступов и ремиссии;
- Увеличение градиента давления в легочной артерии, с кардиологической точки зрения является неблагоприятным фактором;
- При любом клиническом течении бронхиальной астмы, уже на раннем этапе необходим мониторинг функционального состояния сердечно-сосудистой системы;
- При бронхиальной астме, часть стратификационных риск-факторов нарушения сердечно-сосудистой системы управляемы, и их коррекция является реальной перспективой сокращения неблагоприятных сдвигов со стороны данной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ

1. Н.Чантурая. Доплерэхокардиографическая оценка гемодинамических изменений у детей, больных бронхиальной астмой. Сакартвелოს სამედიცინო მოამბე, №1 январь-март 2006,ст. 140-145.
2. N.Chanturaia, L.Jorjoliani, M.Vekua. Connection between pressure gradient in pulmonary artery and external respiration rates in children with bronchial asthma. TSMU, Annals of biomedical research and education, volum 6, Issue 1, January/March 2006,p.22-23.
3. N.Chanturaia, N.Kuchukhidze, M.Inasaridze, Z.Zarnadze. Peculiarity of heart rate variability in the children diseased with bronchial asthma. Experimental and Clinical Medicine, №4(29),2006, p.92-94.