

ЛИТЕРАТУРА

1. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология 1999; 1: 19–26.
2. Руководство по диагностике и лечению бронхиальной астмы — Expert panel report—2: Пер. с англ. под ред. проф. А.Н.Цой. М.; 1998.
3. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма: руководство для врачей России. Consilium Medicum 2000; 2 (1): 11–21.
4. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 5–9.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
6. Чучалин А.Г. (ред.) Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. М.: Атмосфера; 2002. 113–129.
7. The British guidelines on asthma management: 1995 review and position statement. Thorax 1997; 52 (suppl.1): 1–21.
8. Holgate S.T., ed. Difficult asthma. London: Dunitz Martin LTD; 1999.
9. Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E. Selecting and using nebuliser equipment. Thorax 1997; 52 (suppl.2): S92–S101.
10. Pedersen S. Study with nebulised budesonide. In: Budesonide nebulising suspension. Oxford clinical communications. Oxford; 1989. 25–27.

Поступила 20.10.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–07:616.12–008.3–072.7

В.Н.Марченко, В.И.Трофимов, В.А.Александрин, Л.А.Носкин, В.В.Пивоваров

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова, ООО "Интокс"

INFLUENCE OF FUNCTIONAL TESTS ON THE HEART RATE VARIABILITY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

V.N.Marchenko, V.I.Trophimov, V.A.Alexandrin, L.A.Noskin, V.V.Pivovarov

Summary

An analysis of influence of functional tests (6 or 12 breathings per minute) and inhaled fenoterol on the heart rate variability (HRV) was performed in 64 moderate bronchial asthma (BA) patients with subsiding exacerbation and in 42 healthy individuals. We evaluated FEV₁, PEF, FEF₅₀, FEF₇₅ and HRV using the frequency analysis. Enhanced sympathetic (in the 6 breathings per minute test) and parasympathetic influences (in the 12 breathings per minute test) on the chronotropic cardiac function were noted.

The sympathetic influence on the heart rate after the inhalation of fenoterol was shown in the BA patients. Combination of both the tests allowed to reveal latent disturbances of the sympathetic and parasympathetic components of the heart rate regulation in the BA patients (relative sympathetic and parasympathetic insufficiency). A reliable correlation was found between the parameters of the bronchial passability and HRV, which permitted to assume a united neuro-vegetative regulation of the cardiac-and-respiratory system.

Резюме

Проведен анализ влияния функциональных проб 6 и 12 дыханий в минуту, ингаляции фенотерола на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у 64 больных бронхиальной астмой средней тяжести течения в фазе затихающего обострения и 42 практически здоровых лиц. Оценивали показатели бронхиальной проходимости: ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅ и частотного анализа ВСР. Установлено усиление влияния симпатического отдела (при пробе 6 дыханий в минуту) и парасимпатического отдела (при пробе 12 дыханий в минуту) вегетативной нервной системы на хронотропную функцию сердца. Показан эффект симпатизации на сердечный ритм ингаляции фенотерола у больных бронхиальной астмой. Сочетанное применение указанных проб позволило выявить скрытые нарушения симпатического и парасимпатического компонентов регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой (наличие относительной симпатической и парасимпатической недостаточности). Установлены достоверные корреляционные связи между показателями бронхиальной проходимости и ВСР, что позволило высказать предположение о единой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.

Несмотря на успехи современной фармакологии бронхиальная астма (БА) остается одной из актуальнейших проблем пульмонологии, заболеваемость которой в последние годы постоянно увеличивается [10].

Немаловажное значение в компенсации состояния больных БА отводится сердечно-сосудистой системе, которая в силу тесной анатомической и функциональной связи с дыхательной системой рассматривается как объединенная кардиореспираторная система [4]. Одним из основных показателей функционирования данной системы служит сердечный ритм. Он является реакцией организма на различные раздражители внешней и внутренней среды, что обусловлено адаптивной ролью сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2] и регулируется многочисленными механизмами [8], являясь индикатором нейрогуморальных влияний в организме. Имеются лишь единичные публикации, посвященные состоянию вегетативной нервной регуляции у больных БА, хотя еще в 1992 г. *G.S.Garrard и соавт.* [11] показали наличие у больных БА дисфункции вегетативного влияния на сердечный ритм. Анализ вариабельности сердечного ритма, получивший все более широкое применение в клинической практике [9], является достаточно простой методикой и представляет собой самостоятельную характеристику сердечной функции [6]. Статистические и волновые характеристики ритма сердца в покое позволяют определить активность симпатического и парасимпатического каналов регуляции [7], а проведение функциональных проб дает возможность получить важнейшую информацию о вегетативном обеспечении и вегетативной реактивности [5]. Особый интерес к сердечному ритму связан также с возможным кардиотоксическим действием наиболее часто используемых в пульмонологии препаратов [1].

В связи с этим целью работы явилось изучение показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных БА и влияние на них функциональных проб.

Обследованы 64 больных БА (мужчин 34, женщин 30, средний возраст $30,1 \pm 1,71$ года) и 42 здоровых пациента (мужчин 19, женщин 23, средний возраст $30,3 \pm 2,53$ года). БА диагностировали согласно критериям, предложенным международными согласительными документами [3], классификации *А.Д.Адо и П.К.Булатова* (1969), дополненной *Г.Б.Федосеевым* (1984). Все больные имели среднюю тяжесть течения заболевания, находились в фазе затихающего обострения и не имели сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма. Больные получали терапию ингаляционным β_2 -агонистом фенотеролом, которая с целью уменьшения влияния препарата на ВСР отменялась за 12 ч до исследования. Бронхиальную проходимость оценивали по показателям спирометрии: ОФВ₁ и скоростным показателям выдоха ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅.

Частотный анализ (*frequency domains*) ВСР оценивали с использованием комплекса "Артериокардиоритмограф" (ООО "Интокс", Санкт-Петербург). Рас-

считывали следующие показатели [7]: TP, мс² — общую мощность спектра в диапазоне до 0,4 Гц; VLF, мс² — мощность спектра в особо низкочастотном диапазоне колебаний <0,04 Гц, отражающую активность высших надсегментарных центров вегетативной регуляции и гуморальных факторов, LF, мс² — мощность спектра в низкочастотном диапазоне колебаний от 0,04 до 0,15 Гц, обусловленную активностью симпатических модуляторов; HF, мс² — мощность спектра в высокочастотном диапазоне колебаний от 0,15 до 0,4 Гц, связанную с дыханием и обусловленную вагусными влияниями, LFn и HFn — величины низко- и высокочастотного спектра в нормированных единицах: $LFn = (LF / (TP - VLF)) \cdot 100$ и $HFn = (HF / (TP - VLF)) \cdot 100$; LF/HF соотношение LF (мс²) / HF (мс²), рассматриваемое как показатель симпатовагусного баланса.

В исходном состоянии всем пациентам проводилось исследование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и ВСР. Затем были использованы функциональные пробы с задаваемым режимом дыхания, направленные на выявление адаптационных и резервных возможностей вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма: 6 дыханий в минуту и 12 дыханий в минуту. Они проводились как в исходном состоянии, так и повторно через 15 мин после ингаляции 2 стандартных доз селективного β_2 -агониста фенотерола. После пробы с фенотеролом повторно исследовались ФВД и ВСР. Достоверность различий определяли с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента. Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты линейной корреляции Пирсона (*r*). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили на компьютере "Pentium II-533" с помощью пакета программ (MS-Office 2000, Statistica for Windows 95).

В исходном состоянии (см. таблицу) у практически здоровых лиц не выявлено нарушений бронхиальной проходимости в отличие от больных БА, у которых имелись различной степени нарушения бронхиальной проходимости, о чем свидетельствуют более низкие значения ОФВ₁, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$).

Показатели ВСР как в абсолютных, так и нормированных единицах в обеих группах не отличались между собой. Имелась лишь тенденция к усилению симпатических и ослаблению парасимпатических влияний на регуляцию сердечного ритма у больных БА, что сопровождалось увеличением у них LF/HF ($p < 0,05$) и смещением симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. В зависимости от значения показателя LF/HF все обследованные были разделены на 3 группы: с ваготонией, нормотонией, симпатикотонией. Как среди больных БА, так и среди здоровых преобладали лица с симпатикотонией: соответственно 46,8 и 45%. В то же время в группе больных БА лица с ваготонией встречались в 2 раза чаще, чем в группе здоровых (соответственно 29,3 и 14,5%).

При анализе зависимостей между показателями ВСР и ФВД (рис.1) у больных БА показатели брон-

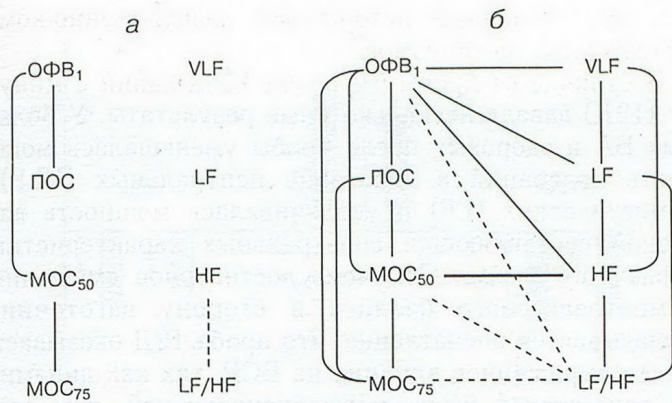


Рис.1. Корреляционные связи между показателями ФВД и ВСП у больных бронхиальной астмой и здоровых в исходном состоянии.

Здесь и на рис.2: а — здоровые лица, б — больные бронхиальной астмой, сплошная линия — положительная корреляционная связь, пунктирная — отрицательная корреляционная связь.

химальной проходимости имели достоверные положительные коэффициенты корреляции ($r > 0,4$) с показателями VLF, LF, HF, что говорит об активной роли центрального, симпатического и парасимпатического звеньев регуляции не только сердечного ритма, но и бронхиальной проходимости.

При этом отмечено, что ухудшение бронхиальной проходимости у больных БА наблюдалось при смещении симпатовагусного баланса (LF/HF) в сторону симпатикотонии. В отличие от больных БА у практически здоровых вышеописанные связи выявить не удалось. Следует отметить, что количество корреляционных связей в фоне у больных БА было в 4 раза

больше, чем у здоровых лиц, тем самым делая систему регуляции более жесткой.

После ингаляции фенотерола (см. таблицу) у здоровых существенной динамики показателей ФВД не отмечено, в то время как у больных БА выявлено улучшение ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅ ($p < 0,05$). Несмотря на это, даже после ингаляции фенотерола показатели ФВД у них оставались достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). Влияние фенотерола на показатели ВСП было минимальным и проявлялось тенденцией к усилению симпатического и ослаблению парасимпатического влияния на сердечный ритм. Интересным представляется динамика LFn, HFn, LF/HF в процентах к исходному уровню. У практически здоровых динамика была незначительной, а у больных БА отмечено увеличение LF (на 13%) и LF/HF (на 37%), что способствовало у них нарастанию симпатикотонии, о чем свидетельствует достоверно высокое по сравнению со здоровыми значение LF/HF ($p < 0,05$).

После фенотерола произошла перестройка структуры корреляционных связей (рис.2). У больных отмечено увеличение зависимости показателей ФВД от центральных влияний на ритм сердца (VLF) и исчезновение зависимости показателей ФВД от активности парасимпатического звена регуляции и показателя симпатовагусного баланса.

Отмечено, что коэффициенты корреляции (r) между остальными показателями под влиянием фенотерола увеличились с 0,4 до 0,62. У здоровых лиц появилась прямая связь МОС₅₀ с симпатическим контуром регуляции сердечного ритма.

Таблица 1

Показатели ФВД и ВСП у здоровых и больных БА до и после ингаляции фенотерола.

Показатель	Здоровые (n=64)		БА (n=42)	
	до	после	до	после
	I	II	III	IV
ОФВ ₁ , %	110,4±2,6	114,2±2,9	87,7±2,6*	102,1±3,3 **,***
ПОС, %	104,6±3,3	109±5,8	89±2,4*	103,1±2,8**
МОС ₅₀ , %	99,1±4,6	113,9±5,6	66,7±3,5*	85,6±5,2 **,***
МОС ₇₅ , %	97,9±7,7	115±12,6	64,1±3,9*	77,4±5,9 **,***
VLF, мс ²	668±77,6	571±162	615±72	677±98,7
LF, мс ²	649±67,2	852±212	829±112	1038±183
HF, мс ²	1163±309	1284±415	858±119	1041±246
LFn, %	46,1±5,51	38,3±7,4	52,4±2,36	55,5±3,3
HFn, %	51,2±5,3	58,9±7,3	43,7±2,22	40,7±3,06
LF/HF, усл.ед.	1,41±0,31	1,18±0,55	2,13±0,3*	2,24±0,38 ***

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$: * — между I-III, ** — между II-IV, *** — между I-II или III-IV.

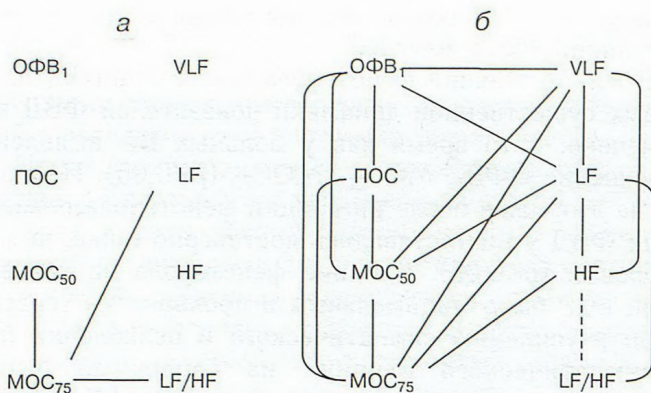


Рис.2. Корреляционные связи между показателями ФВД и ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых после ингаляции фенотерола.

При проведении пробы 6 дыханий в минуту (6Д) отмечена однонаправленная динамика показателей ВСР у больных БА и здоровых как до, так и после ингаляции фенотерола. Она проявлялась в уменьшении мощности спектральных колебаний в диапазоне центральных и парасимпатических составляющих сердечного ритма в сочетании с усилением мощности в диапазоне симпатических волн. Наиболее значительные изменения касались именно этого показателя, который увеличился при пробе 6Д: у здоровых в 10 раз, у больных БА в 8,5 раза. Динамика вагусного компонента в обеих группах была менее значительной. Наиболее демонстративной является динамика LFn, HFn, LF/HF, представленная на рис.3.

Как видно, прирост симпатического компонента у больных БА был менее выражен, чем у здоровых лиц, при одинаковой реакции вагусной составляющей. Еще большая разница в динамике этого показателя отмечена после стимуляции β_2 -адренорецепторов фенотеролом. При повторно проведенной пробе 6Д у здоровых отмечено увеличение прироста LF-составляющей, что может быть обусловлено суммарным эффектом пробы 6Д и влиянием ингаляции фенотерола. У больных БА такого прироста не выявлено, что, по нашему мнению, может быть связано с истощением компенсаторных возможностей симпатического отдела вегетативной нервной системы. Это находит подтверждение при анализе динамики показателя LF/HF, который демонстрировал значительное смещение симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии. У практически здоровых этот показатель увеличился при пробе 6Д в 22 раза, что почти в 3 раза больше, чем у больных БА. После ингаляции фенотерола у практически здоровых лиц, обладающих нормально функционирующей симпатической нервной системой, наблюдалось увеличение LF/HF в 31 раз в отличие от больных БА, у которых этот показатель увеличился лишь в 4 раза, что было даже значительно ниже, чем при пробе 6Д до ингаляции фенотерола. Описанный феномен может быть расценен как проявление симпатической недостаточности регуляции сердечного ритма у больных

БА, обусловленный истощением адаптационно-компенсаторных механизмов.

В отличие от пробы 6Д проба 12 дыханий в минуту (12Д) давала несколько иные результаты. У больных БА и здоровых после пробы уменьшалась мощность колебаний в диапазоне центральных (VLF), симпатических (LF) и увеличивалась мощность вагусной составляющей спектральных характеристик сердечного ритма. Отмечено достоверное смещение симпатовагусного баланса в сторону ваготонии. Складывается впечатление, что проба 12Д оказывает менее выраженное влияние на ВСР, так как динамика показателей была менее значительной, чем при пробе 6Д. Наибольший интерес представляли изменения показателей LFn, HFn, LF/HF (рис.4).

Мы не выявили особых различий в динамике симпатической составляющей и показателя LF/HF у здоровых и больных БА. Обращало на себя внимание, что при пробе 12Д прирост показателей у больных БА был большим, чем у здоровых лиц. Более информативной оказалась динамика вагусной составляющей, которая увеличивалась у здоровых на 49%, а у больных БА на 120%. После ингаляции фенотерола динамика показателей ВСР в ответ на пробу 12Д была аналогичной. Однако степень изменения показателей была более выраженной, чем до ингаляции фенотерола. У практически здоровых лиц HFn увеличился на 67%, а у больных БА прирост составил только 92%, даже не достигнув исходного значения, отмеченного при первой пробе 12Д. Это позволило предположить, что у больных БА менее значительный прирост HFn после ингаляции фенотерола в ответ на пробу 12Д может быть связан с относительной парасимпатической недостаточностью регуляции сердечного ритма.

Анализ индивидуальных реакций больных БА выявил различия в реагировании их на пробы в зависимости от исходного вегетативного тонуса. Наибольшая реакция на пробу 6Д была отмечена у лиц с парасимпатотонией, а наименьшая — у лиц с симпатотонией. Проба 12Д вызывала наибольшие отклонения показателей ВСР у лиц с нормотоническим типом регулирования. Фармакологическая проба с ин-

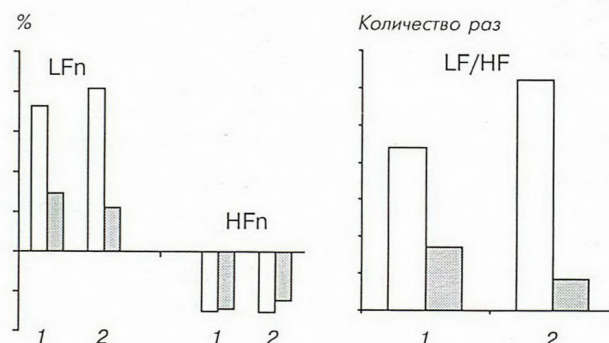


Рис.3. Динамика показателей ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых в ответ на пробу 6 дыханий в минуту.

Здесь и на рис.4: 1 — до ингаляции фенотерола, 2 — после ингаляции фенотерола, светлый столбец — здоровые, темный — бронхиальная астма.

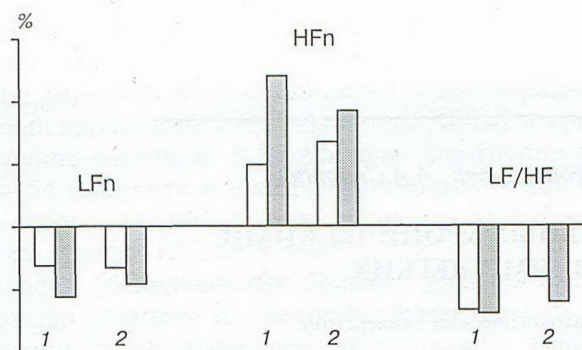


Рис.4. Динамика показателей ВСР у больных бронхиальной астмой и здоровых в ответ на пробу 12 дыханий в минуту.

галяцией фенотерола вызвала наибольшие отклонения LF у лиц с нормотонией, а HF с симпатотонией.

Подводя итоги можно отметить, что указанные пробы, каждая в отдельности в той или иной степени, вызывают изменения показателей ВСР.

Выводы

1. Пробы с задаваемым режимом дыхания способствуют усилению мощности симпатического (6Д) или парасимпатического (12Д) контуров регуляции, тем самым позволяя выявить отдельный вклад каждого из отделов вегетативной нервной системы в хронотропную функцию сердца у обследованных лиц.
2. Ингаляция фенотерола сопровождается усилением влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм у больных бронхиальной астмой при минимальном влиянии у практически здоровых лиц.
3. Сочетанное применение проб 6Д, 12Д до и после ингаляции фенотерола дает возможность выявить скрытые нарушения как симпатического, так и парасимпатического компонентов регуляции сердечного ритма у обследованных лиц. Для больных БА характерно наличие как симпатической, так и парасимпатической недостаточности регуляции сердечного ритма.

4. Реакция показателей ВСР на функциональные пробы находится в зависимости от исходного вегетативного тонуса обследованного.
5. Наличие достоверных коэффициентов корреляции между показателями ВСР и ФВД позволяет предположить наличие единой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.
6. Увеличение в 4 раза у больных БА числа корреляционных связей позволяет говорить о формировании у них по сравнению со здоровыми жесткой нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль β_2 -агонистов при лечении больных с тяжелым обострением бронхиальной астмы. Тер. арх. 2000; 2: 75–78.
2. Березный Е.А., Липовецкий Б.М. Динамика сердечного ритма и его вариабельность при велоэргометрии у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 7: 29–32.
3. Бронхиальная астма. Глобальная инициатива. Пульмонология 1996; 1–165.
4. Дмитриева Н.В., Бобров А.Ф., Базилов В.И. и др. Оценка кардиореспираторной системы при текущем контроле функционального состояния человека. Физиология человека 1995; 21 (5): 150–161.
5. Земцовский Э.В., Матус К.М. Новые технологии для исследования сердечно-сосудистой системы. Terra Medica 1997; 1: 48–50.
6. Лечение стабильной стенокардии (Рекомендации специальной комиссии Европейского общества кардиологов). Рус. мед. журн. 1998; 1: 3–25.
7. Руксин В.В., Пивоваров В.В., Кудашев В.Х., Федченко Е.И. Стандартизация и мониторинг показателей вариабельности сердечного ритма. Terra Medica 1998; 1: 2–7.
8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца. Кардиология 1996; 10: 87–97.
9. Семенов Ю.Н., Баевский Р.М. Аппаратно-программный комплекс "Варикард" для анализа вариабельности сердечного ритма и перспективы его развития. В кн.: Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX–XXI: Тезисы докладов. М.; 1999. 172–174.
10. Федосеева Г.Б. (ред.) Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агентство; 1996.
11. Garrard C.S., Seidler A., McKibben A. et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma. Clin. Auton. Res. 1992; 2 (2): 105–111.

Поступила 14.03.01