

*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**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Пермь – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Захарова Светлана Юрьевна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Лещенко Игорь Викторович**

**Официальные оппоненты:**

**Мещеряков Виталий Витальевич** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора медицинского института по науке БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», заведующий кафедрой детских болезней.

**Федоров Игорь Анатольевич** — доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии.

**Ведущая организация**

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

Защита состоится « » 2020 г. в «\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайте: <http://www.pdma.ru/>. С авторефератом можно ознакомиться на сайтах: <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

**Карпунина Н.С.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 выше и колеблется от 5 до 12% (GINA 2018 г.). По оценкам ВОЗ, в настоящее время БА страдает около 300 млн человек, из них 14% составляют дети. В России общее количество детей с БА составляет более 350 тыс. (Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2019). Результаты международного исследования International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC выявили распространенность симптомов БА среди подростков 13-14 лет в 13,2–13,7% случаев.

В руководстве Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA, 2018 г.) подчеркивается, что целью лечения БА и улучшения качества жизни больных является достижение и поддержание контроля заболевания. Несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения БА, состояние контроля над БА остается неудовлетворительным. Исследования показывают, что в 26-60% случаев контроль БА не достижим (Е. А. Собко, 2018; А. Cano-Garcinuño, 2014; S. J. Szefler, 2017; С. William, 2015).

Неконтролируемое течение БА связано с частым и неконтрольным применением короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов, развитием кардиоваскулярных нарушений и расстройств нервной системы (S.R. Salpeter, 2000; Дж. Эдвард Морган, 2001).

Учитывая, что бронхолегочная и сердечно-сосудистая системы имеют тесную анатомическую и функциональную связь и рассматриваются как единая кардиореспираторная система, в последние годы пристальное внимание уделяется изучению изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с БА. Установлена взаимосвязь тяжести течения детской БА и формирования кардиоваскулярных расстройств (В.А. Полунина, 2015; J. Dratva, 2018; M.C. Tattersall, 2015).

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. (О.М. Копова, 2014; М.Ю. Шишмакова, 2006; Э.В. Земцовский, 2013). Развитие кардиоваскулярных нарушений в детском возрасте на фоне неконтролируемого течения БА может привести впоследствии к формированию более тяжелой хронической патологии со стороны сердца и сосудов у взрослых больных (Э.В. Бушуева, 2015; M.C. Tattersall, 2018). Поэтому столь актуальной является задача изучения влияния тяжести течения БА,

уровня ее контроля и КДБА на состояние сердечно-сосудистой системы. В этом отношении не являются исключением и пациенты с неконтролируемой БА детского возраста.

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

### **Цель исследования**

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

### **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 риском 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 развитие 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 обосновать

необходимость проведения лечебно- профилактических мероприятий, направленных на восстановление сосудистого тонуса и коррекцию метаболических нарушений.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

1. БА у детей младшего школьного возраста характеризуется неконтролируемым течением, 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 способствует снижению частоты неконтролируемой БА и улучшению состояния сердечно-сосудистой системы.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Предложенный алгоритм ведения детей младшего школьного возраста, страдающих БА и имеющих кардиоваскулярные 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.

### **Связь с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Государственный регистрационный номер ВНИЦ 0120.0510382.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конгрессах, конференциях: VI Всероссийском Конгрессе «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 Конгрессе педиатров Урала (2019 г.) «Сердечно-сосудистые нарушения у детей младшего школьного возраста у детей с бронхиальной астмой»; Научно-практической конференции «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».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ (из них 4 — в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, и 1 — в журнале, входящем в базу данных Scopus).

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальностей 14.01.08 – педиатрия в пунктах: 1- Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка; 3- Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; 6- внутренние болезни у детей.

## **Личный вклад автора в исследование**

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах исследования: от разработки концепции научного исследования, его проведения (набора участников когортного исследования методом сплошной выборки, сбора анамнеза, курации больных, интерпретация данных инструментальных исследований) до теоретических обобщений и выводов. Автором выполнено формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, подготовлены публикации материалов по теме диссертации.

## **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящее исследование выполнялось в период с 2014 по 2018 гг. Всего обследовано 187 детей в возрасте от 7 до 12 лет. Было проведено сплошное когортное проспективное исследование.

Критериями включения в исследование явились: дети от 6 лет 11 мес. 30 дней до 11 лет 11 мес. 30 дней, страдающие БА различной тяжести и уровнем контроля, наблюдавшиеся у пульмонолога и без наблюдения и лечения кардиолога. Критерии исключения включали в себя: возраст детей старше 11 лет 11 мес. 30 дней и младше 6 лет 11 мес. 30 дней, наличие врожденных пороков сердца, инфекционных поражений сердца, кардиомиопатий, наследственных заболеваний, генетической патологии, инфекционных заболеваний и врожденных пороков бронхолегочной системы.

В основную группу методом случайной выборки были включены 95 детей, из них мальчики — 71,5% (n = 68), девочки — 28,5% (n = 27), средний возраст пациентов —  $10,2 \pm 1,66$  года; средний стаж БА —  $5,96 \pm 2,16$  года. В соответствии с объемом базисной терапии пациенты с БА распределились следующим образом: легкая БА — n = 23 (24,2%), среднетяжелая БА — n = 44 (46,3%), тяжелая БА — n = 28 (29,5%). Среди них выделены группы больных БА с контролируемым (n=29, 30,5%) и неконтролируемым (n=66, 69,5%) течением заболевания и группы в соответствии с риском развития сердечно-сосудистых нарушений: низкий риск — n=26 (27,4%), средний риск — n=37 (38,9%) и высокий риск — n=32 (33,7%). Контрольную группу составили 23 ребенка с I

и II группой здоровья. Сравнительная группа — 69 детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой, имеющих средний (59,4%, n=41) и высокий (40,6%, n=28) риск развития сердечно-сосудистых нарушений.

Состояние функции внешнего дыхания осуществляли с помощью проведения спирометрии и анализа следующих показателей: ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС 25, МОС 50, МОС 75, соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Оценка результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2013 г.) с учетом возрастных и антропометрических показателей наблюдаемых детей. Контроль течения БА осуществляли проведением пикфлоуметрии дважды в сутки с регистрацией и оценкой показателей в зависимости от пола, возраста и роста.

Комплекс обследования состояния сердечно-сосудистой системы проводили на базе МАУ ДГКБ № 11 и городского детского кардиоревматологического центра, который состоял из анализа анамнестических данных с изучением первичной медицинской документации (форма № 112/у «История развития ребенка»), объективного осмотра, клинической оценки состояния вегетативной нервной системы, включая пробу с дозированной физической нагрузкой Н.А. Шалкова, проведения стандартной электрокардиограммы, кардиоинтервалограммы, ЭХО-кардиографии с вычислением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофия массы миокарда левого желудочка диагностировалась при уровне ИММЛЖ равному или превышающему 95 перцентиль для соответствующего пола и возраста. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистический анализ проводили с помощью прикладных программ STATISTICA 6.0 Stat. Soft. Inc., USA, описательной статистики «Microsoft Excel» 2010. Обработка полученных данных осуществлялась по критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), стандартного отклонения (G), ошибки средней величины (m). Значимость различий параметров определяли по параметрическим критериям проверки гипотез о средних величинах и дисперсиях t-критериев Стьюдента, в случае малой численности использовали критерий Фишера с вычислением достоверности p. Непараметрический критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат) использовали для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов). Для количественного описания тесноты связи исследуемых признаков и сравнения групп по частоте выявления определенного фактора риска использовали вычисления ОШ (Odds ratio). Для выяснения степени статистической зависимости между изучаемыми параметрами использовали коэффициенты линейной и ранговой корреляции (r). Для определения прогноза вероятности развития риска сердечно-сосудистых нарушений применяли метод дискриминантного и корреляционного анализа с достоверным уровнем различия ( $p < 0,05$ ).

## Дизайн исследования

Сплошное когортное проспективное исследование



Рисунок 1 — Дизайн исследования

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования выявлены особенности течения БА у детей младшего школьного возраста. Анализ анамнестических данных показал наличие наследственной отягощенности по заболеваниям органов дыхания, кровообращения, нервной системы, атопическим заболеваниям как со стороны матери, так и со стороны отца. Тяжесть течения БА у наблюдаемых детей коррелировалась с наличием у обоих родителей БА ((21,4%,  $p < 0,03$ ); (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), болезнями органов кровообращения ((21,4%,  $p < 0,03$ ); (ОШ=6,27 95% ДИ 0,69-56,4)). Из факторов

риска перинатального периода определены: развитие преэклампсии ((64,1%, n=61); (ОШ=6,1 95% ДИ 2,06-17,99)), хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) ((54,7%, n=52); (ОШ=4,11 95% ДИ 1,4-12,05)), угрозы 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)).

Течение БА у детей младшего школьного возраста сопровождалось проявлениями атопического дерматита (68,4%), поллинозом (55,8%), заболеваниями органов пищеварения (31,6%), органов дыхания (31,6%), рецидивирующими ОРЗ (40,0%). Дебют БА до 4-х лет состоялся у 51,6% наблюдаемых детей, с 4-х до 6 лет — у 33,6%, старше 6 лет — у 14,7%.

Анализ проводимой базисной терапии БА показал, что у 69,6% больных терапия не соответствовала тяжести БА. В 37,7% наблюдений не было комплаентности техники ингаляционной терапии. 42,1% детей нерегулярно использовали спейсер.

Установлено, что в 69,5% (n=66) наблюдений течение БА было неконтролируемое и сопровождалось дополнительным использованием КДБА для купирования симптомов астмы.

Таблица 1 — Кратность применения КДБА у наблюдаемых детей в сопоставлении с уровнем контроля 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	<0,05
2-3 раза в неделю	20	30,3	-	-	<0,05
4-5 раз в неделю	18	27,3	-	-	<0,05
6-7 раз в неделю	19	28,8	-	-	<0,05
8-9 раз в неделю	9	13,64	-	-	<0,05

Оценка состояния вегетативной нервной системы показала наличие СВД у всех наблюдаемых больных. У каждого ребенка одновременно регистрировали несколько жалоб, характерных для синдрома вегетативной дисфункции. У детей с неконтролируемой БА выявляли жалобы на слабость и утомляемость (72,7%), одышку при физической нагрузке (72,7%), кардиалгии (65,2%), сердцебиение (87,9%), головную боль (75,8%), у больных с контролируемым течением БА на повышенную потливость (62,1%).

С помощью таблиц А.В. Вейна (2000г.) установлен тип вегетативных

дисфункций. СВД по ваготоническому типу (75,7%,  $n=22$ ,  $p=0,005$ ) определялся у детей с контролируемой БА и соответствовал показателям контрольной группы (73,9%,  $n=17$ ,  $p<0,01$ ), неконтролируемое течение БА сопровождалось СВД по смешанному (56,1%,  $n=37$ ,  $p=0,003$ ) и симпатикотоническому типу (31,8%,  $n=21$ ,  $p=0,006$ ).

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 регистрировалась тахикардия 27,3% ( $n=18$ ,  $p<0,02$ ), с контролируемой БА 24,1% ( $n=7$ ,  $p<0,001$ ) — брадикардия. Показатели артериального давления также в большинстве наблюдений ( $n=87$ , 91,5%) были нормальными — меньше 90 перцентиля 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 с 90 до 95 перцентиля), относящее этих детей к группе риска по развитию артериальной гипертензии.

Проведение пробы с дозированной физической нагрузкой показало, что в группе детей с неконтролируемой БА преобладали патологические варианты реагирования ССС в 78,8% наблюдений ( $p<0,05$ ), в отличие от контролируемой БА, где этот показатель составил 6,9% ( $p<0,05$ ) и у детей из группы контроля 8,7% ( $p<0,05$ ).

Функциональное состояние ВНС оценивалось проведением кардиоинтервалограммы. Установлено, что у 48,3% ( $p=0,05$ ) детей из группы с контролируемым течением БА исходный вегетативный тонус ВНС регистрировался с преобладанием ваготонии и эйтонии (37,9%,  $p=0,03$ ). Данные показатели соответствовали показателям здоровых сверстников (65,2% и 30,4% ( $p<0,05$ ) соответственно). У детей с неконтролируемым течением в 63,6% наблюдений определялась симпатикотония ( $p=0,001$ ), в 25,8% — эйтония и в 10,6% — ваготония ( $p<0,05$ ). Установлена прямая корреляционная связь между частотой симпатикотонии и уровнем контроля БА ( $r=+0,59$ ) (рис. 2).

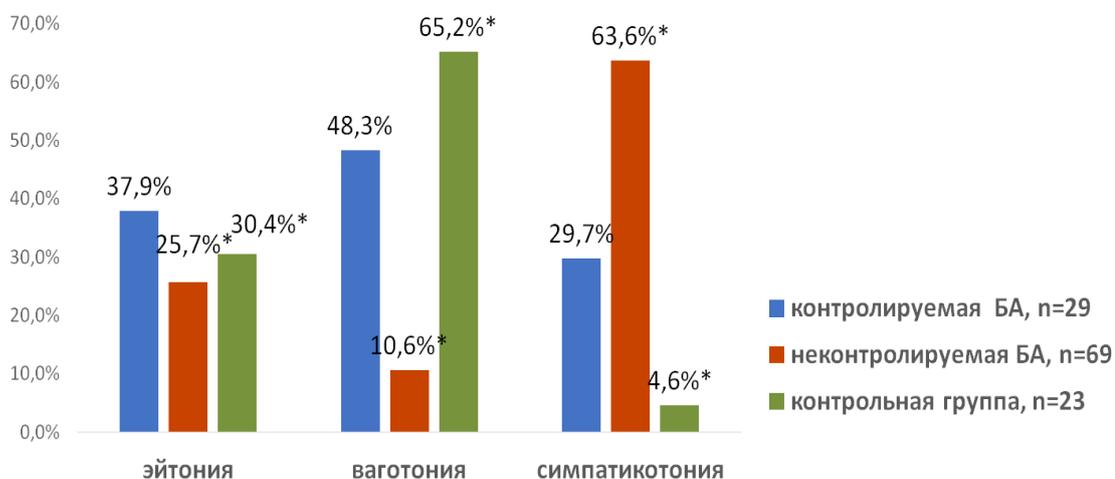


Рисунок 2 — характеристика исходного вегетативного тонуса в сопоставлении с уровнем контроля и контрольной группой

Оценка вегетативной реактивности у детей показала преобладание

гиперсимпатикотонического типа в обеих группах наблюдений (51,7%, n=15 — в группе с контролируемой БА и 50,0%, n=33, p>0,05 — с неконтролируемой БА). Прогностически неблагоприятный асимпатикотонический тип вегетативной реактивности определялся у больных с неконтролируемой БА (31,8%, n=21, p=0,006). Нормальная вегетативная реактивность в большинстве наблюдений регистрировалась у детей с контролируемой БА (44,82%, n=13, p<0,01) и в контрольной группе (69,6%, n=18, p<0,01) (рис. 3).

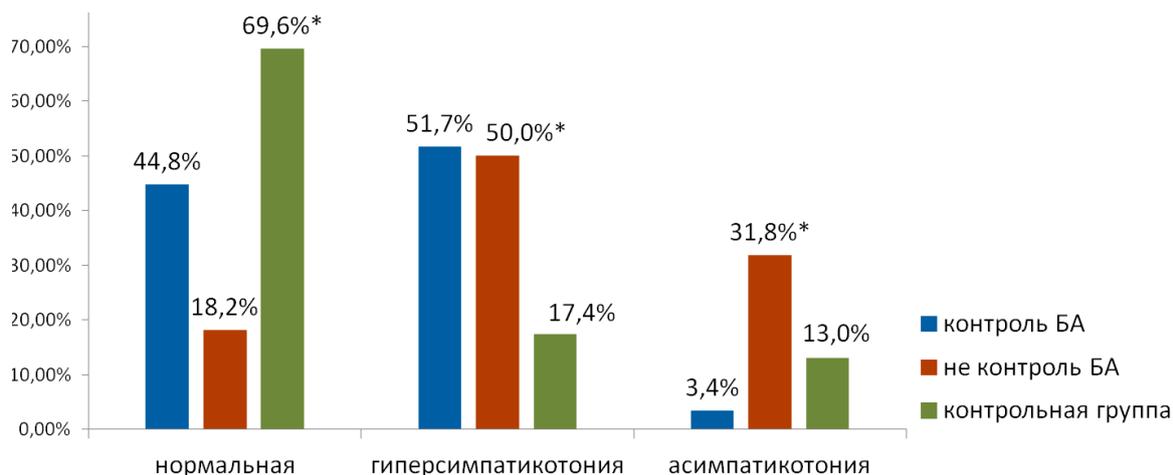


Рисунок 3 — Характеристика вариантов вегетативной реактивности по результатам кардиоинтервалограммы в сопоставлении с уровнем контроля БА и контрольной группой

Проведенная стандартная ЭКГ показала наличие достоверных различий по ряду параметров при неконтролируемом и контролируемом течении БА. В группе с неконтролируемой БА установлено наличие нарушений функции автоматизма в виде синусовой тахикардии (27,3%, n=18, p=0,002), предсердного ритма и миграции суправентрикулярного водителя ритма (МВР) (31,3%, n=21, p=0,02), укорочение интервала PQ (16,7%, n=11, p=0,02). Нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса) определены в группе с неконтролируемой БА в 60,6% (n=40, p>0,05), с контролируемой — в 44,8% (n=13, p>0,05). 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). Нарушение процессов реполяризации достоверно чаще регистрировали у детей с отсутствием контроля БА (87,9%, n=58, p=0,02), в отличие от детей с контролируемой БА (48,3%, n=13, p=0,02). У детей контрольной группы в 60,8% (p<0,01) ЭКГ соответствовала норме.

По результатам ЭХО-КГ, обнаружены структурные изменения со стороны сердца независимо от уровня контроля: множественные аномальные хорды левого желудочка (91,57%, n=87) и дисфункции клапанного аппарата (93%, n=88). Установлено, что неконтролируемое течение БА сопровождается наличием у детей пролапса митрального

клапана (ПМК) (43,9%, n=29, p=0,004), пульмональной регургитацией (89,4%, n=59, p=0,002) и функционирующим овальным окном (ФОО) (31,8%, n=21, p=0,02).

Таблица 2 — Структурные эхокардиографические особенности сердца у наблюдаемых больных с БА в сопоставлении с уровнем контроля (абс., %)

Данные Эхо-КГ	Уровень контроля				Контрольная группа, n=23		p
	контроль, n=29		не контроль, n=66				
	1		2		3		
	n	%*	n	%*	n	%*	
Множественные аномальные хорды левого желудочка	24	82,76	63	95,45	6	26,08	> 0,05
Дисфункция клапанного аппарата:							
- пролапс митрального клапана I ст.	3	10,34	29	43,94	2	8,67	0,004
- митральная регургитация I ст.	24	82,76	64	97	9	39,13	> 0,05
- трикуспидальная регургитация I ст.	23	79,31	57	86,36	12	52,17	> 0,05
- пульмональная регургитация I ст.	18	62,07	59	89,39	5	21,73	0,002
Функционирующее овальное окно	2	6,9	21	31,82	2	8,67	0,02

Оценка состояния центральной гемодинамики у наблюдаемых больных показала формирование гиперкинетического типа центральной гемодинамики у детей с неконтролируемой БА (65,2%, n=43, p=0,0005), в отличие от детей с контролируемой БА (68,9%, n=20, p<0,001) и группой здоровых сверстников, где определялся эукинетический тип центральной гемодинамики (65,2%, n=15, p<0,05).

Изменения ИММЛЖ установлены среди детей с неконтролируемой БА (37,9%, n=25, p=0,03), свидетельствующие о развитии адаптивного ремоделирования миокарда в приступный период БА как результат влияния гемодинамической перегрузки объемом и давлением функционального характера.

На основании анализа полученных данных о состоянии сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой,

включенных в наше исследование, методом дискриминантного анализа была рассчитана математическая формула прогноза риска формирования кардиоваскулярных нарушений. Выделено 6 наиболее значимых признаков наличия или отсутствия изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых детей, которые были обработаны в пакете прикладных статистических программ Statistica 6.1 (блок дискриминантного анализа). Методом пошаговой линейной регрессии создано линейное уравнение ( $p < 0,0001$ ) с коэффициентом множественной корреляции  $R = 0,92$  вероятности наличия риска развития кардиоваскулярных нарушений у наблюдаемых нами больных «У».

Выделенным клиническим и электрокардиографическим признакам 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).

Таблица 3 — Признаки, используемые в математической модели

Признак		Наличие признака (1 балл)	Отсутствие признака (0 баллов)
Клинические признаки			
A1	Исходная ЧСС	Нормальная ЧСС	Тахикардия, брадикардия
A2	ЧСС 1 мин. после физ. нагрузки	Прирост ЧСС на 25%	Отсутствие прироста
A3	ЧСС 5 мин. после физ. нагрузки	Меньше исходного	Больше исходного, равно исходному
A4	Жалобы на сердцебиение	Жалобы на сердцебиение	Отсутствие жалоб
A5	Наличие СВД по смешанному типу	СВД по смешанному типу	СВД по ваготн. типу, симпатикотон. типу
Инструментальные признаки (ЭКГ)			
A6	Нарушение процессов реполяризации	наличие	отсутствие

Исходно проанализирована информативность клинических и инструментальных признаков. Коэффициенты данных правила прогноза развития риска кардиоваскулярных нарушений представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Коэффициенты правила прогноза исхода клинических и лабораторных данных

Признак	Коэффициент (K <sub>i</sub> )
A1	0,317
A2	0,417
A3	0,361
A4	0,256
A5	0,494
A6	0,243
CONSTANT	1,543

Прим.: K<sub>i</sub> — коэффициент правила прогноза развития риска кардиоваскулярных нарушений, CONSTANT — свободный член (K<sub>n+1</sub>).

Значение дискриминантной функции Y вычисляется по формуле:

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

При значении  $Y \leq 1,55$  определяется низкий риск развития кардиоваскулярных нарушений.  $1,5 \leq Y \leq 2,3$  — средний риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.  $Y \geq 2,3$  — высокий риск развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

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%.

На заключительном этапе исследования с помощью решающего правила были выделены группы среднего (n=37) и высокого риска (n=32) развития кардиоваскулярных нарушений, в которых проводился комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение контроля БА (базисная терапия, исключение факторов риска развития обострений БА) и коррекцию выявленных кардиоваскулярных нарушений с оценкой ее влияния на состояние здоровья наблюдаемых больных.

Длительность динамического наблюдения больных составила 12 мес. Лечение основного заболевания проводилось в соответствии с национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013 г.). Всем детям осуществлялся контроль функции внешнего дыхания с помощью проведения ежедневной пикфлоуметрии, по результатам которой проводилась коррекция базисной терапии наблюдаемых детей с целью достижения контроля течения БА. Мониторинг осуществлялся амбулаторно 1 раз в 3 месяца педиатром, кардиологом, пульмонологом в течение 12 месяцев. Медикаментозное лечение выявленных кардиоваскулярных нарушений проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению последствий перинатального повреждения ЦНС Союза педиатров России (2013г.).

Мероприятия по улучшению контроля над БА включали в себя ревизию базисной

терапии, были направлены на комплаентность проведения ингаляционной терапии (применение спейсеров для ДАИ, использование небулайзера), максимально возможного снижения дополнительного применения бета-2-агонистов. Эффективность терапии определяли через 10-14 дней. Ревизия базисной терапии проводилась 1 раз в 3 мес.

Объем базисной терапии в группе со средним риском сердечно-сосудистых нарушений после проведенной коррекции: АЛТР – 2,7% (n=1), беклометазона дипропионат (100-200 мкг/сут. — 5,4%, n=2; >200-400 мкг/сут. — 16,2%, n=6), будесонид (>200-600 мкг/сут.) — 43,3% (n=15). Сочетание ИГКС (флутиказона пропионат >200-500мкг/сут.) + АЛТР — 13,5% (n=5). Фиксированная комбинация будесонид/формотерол (80 мкг/4,5мкг/сут.) — 21,6% (n=8). В группе с высоким риском: 31,3% (n=10) комбинация флутиказона пропионат (>200-500мкг/сут.) + АЛТР, 37,5% (n=2) будесонид (>200-500 мкг/сут.), в 62,5% (n=20) фиксированная комбинация будесонид/формотерол (160мкг/4,5мкг/сут.).

Установлено снижение кратности использования КДБА. В группе со средним риском сердечно-сосудистых нарушений количество больных, применяющих КДБА больше 4-5 раз в неделю уменьшилось с 45,3% до 32,0% и увеличилось количество детей, использующих КДБА менее 2 раз в неделю с 16,2% до 40,5%. В группе с высоким риском соответствующие показатели — с 75,0% до 37,5% и с 6,25% до 43,0% (p<0,05). Частота неконтролируемого течения БА в обеих группах наблюдения снизилась с 93,7% до 56,3% (p=0,02) в группе с высоким риском и с 83,8% до 59,5% (p=0,01) со средним риском развития сердечно-сосудистых нарушений (рис.4).

Средний риск развития сердечно-сосудистых нарушений, n=37



Высокий риск развития сердечно-сосудистых нарушений, n=32



■ контролируемая БА  
■ неконтролируемая БА

Рисунок 4 — Распределение больных по уровню контроля через 12 мес. наблюдения

Результаты оценки состояния сердечно-сосудистой системы в ходе мероприятий по улучшению уровня контроля БА и проведения кардиотропной терапии показали снижение количества жалоб, при проведении клинической оценки состояния ВНС, предъявляемых детьми в 2 раза, хотя у детей с высоким риском сохранялись жалобы на кардиалгии (50,0%,  $p=0,03$ ) и сердцебиение (43,8%,  $p=0,04$ ). Частота СВД по смешанному типу снизилась в 2,5 раза в группе со средним риском и в 1,5 раза — в группе с высоким риском развития кардиоваскулярных нарушений.

Проба с дозированной физической нагрузкой показала достоверное увеличение количества больных с нормальным типом реагирования ССС на ее проведение: у детей со средним риском — с 56,7% до 89,2% ( $p<0,001$ ), с высоким риском — с 31,3% до 65,6% ( $p<0,01$ ).

При оценке ИВТ установлена нормализация работы ВНС и увеличение количества детей с эйтонией и ваготонией в группе со средним риском развития кардиоваскулярных нарушений, что является нормой для данного возраста детей и статистически не отличается от здоровых сверстников. Уровень данного показателя составил 83,8% ( $n=31$ ,  $p<0,05$ ), из них эйтония регистрировалась у 51,4% детей ( $n=19$ ,  $p>0,05$ ), ваготония — у 32,4% ( $n=12$ ,  $p>0,05$ ). В группе больных с высоким риском достоверной разницы показателей до и после лечения установлено не было — 56,2% ( $n=18$ ) больных с ваготонией и эйтонией исходно до лечения против 65,5% ( $n=21$ ,  $p>0,05$ ) после.

Определение ВР у детей со средним риском кардиоваскулярных нарушений показало достоверное уменьшение количества детей с гиперсимпатикотонией с 56,7% ( $n=21$ ) до 29,7% ( $n=11$ ,  $p<0,04$ ) и увеличение количества детей с нормальным типом реагирования ВНС (с 27,0% до 62,2%,  $p<0,01$ ). Эта же тенденция прослеживается в группе с высоким риском, где нормальный тип реагирования был зафиксирован у 40,6% ( $n=13$ ), в сравнении с показателями до лечения — 15,6% ( $n=5$ ,  $p<0,05$ ), а частота гиперсимпатикотонии снизилась с 46,9% до 37,5% ( $p>0,05$ ) без достоверной разницы. Частота асимпатикотонии снизилась в 2 раза ( $p>0,05$ ).

Установлено изменение типов центральной гемодинамики. В группе со средним риском кардиоваскулярных нарушений достоверно снизилось количество детей с гиперкинетическим типом центральной гемодинамики (с 54,0% до 27,0%,  $p<0,04$ ), у детей с высоким риском достоверной разницы значений определяемых показателей найдено не было (рис. 5).

Применение математической модели прогнозирования риска развития кардиоваскулярных нарушений после проведенных лечебно-профилактических мероприятий показало увеличение количества детей низким риском кардиоваскулярных нарушений с 27,4% до 44,2% ( $p<0,05$ ) и снижением их числа в группе со средним риском с 38,9% до 29,5% ( $p>0,05$ ) и высоким риском с 33,7% до 26,3% ( $p>0,05$ ).

Средний риск сердечно-сосудистых нарушений, n=37

Высокий риск сердечно-сосудистых нарушений, n=32

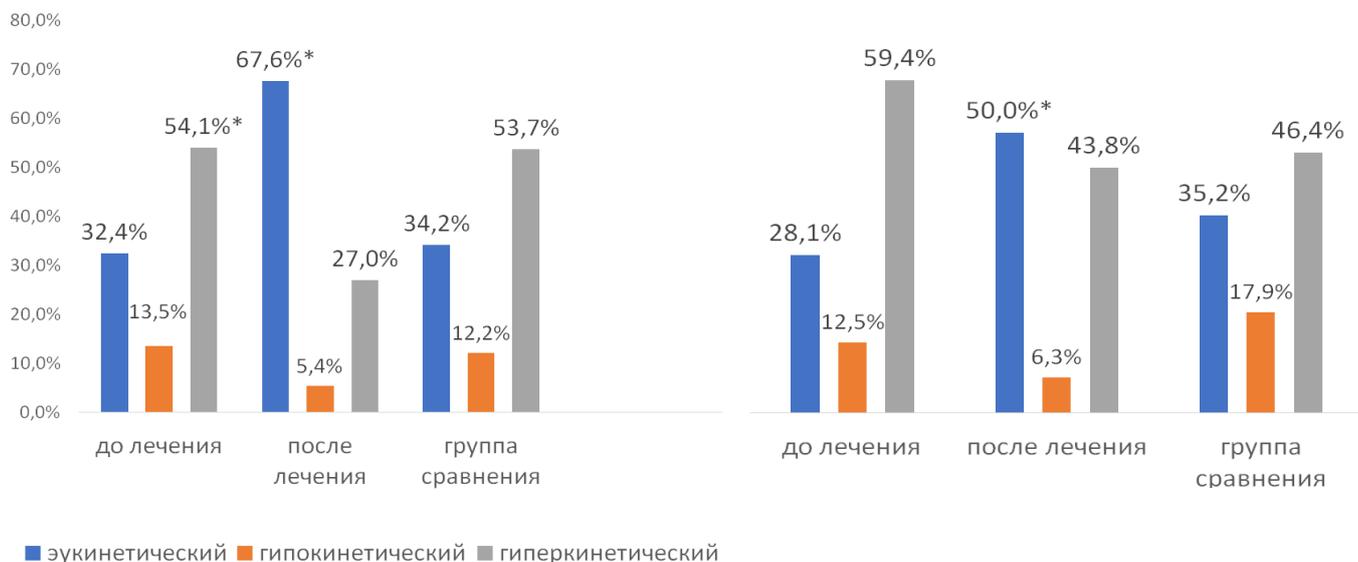


Рисунок 5 — Характеристика типов центральной гемодинамики у наблюдаемых детей после 12 мес. наблюдения

## 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% характеризуется формированием гиперкинетического типа центральной гемодинамики ( $p<0,01$ ), гиперсимпатикотонией и асимпатикотонией, соответственно в 50,0 и 31,8% случаях и изменением в 37,8% 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 отличается от здоровых сверстников.

3. Методом дискриминантного анализа получена математическая модель прогноза риска сердечно-сосудистых 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 сердечно-сосудистых 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 сердечно-сосудистых 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, ЭХО-КГ, КИГ.

2. Для дифференцированного наблюдения детей младшего школьного возраста с 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), улучшение состояния сердечно-сосудистой системы (эрготропная терапия) и вегетативной нервной системы (нейрометаболическая терапия).

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

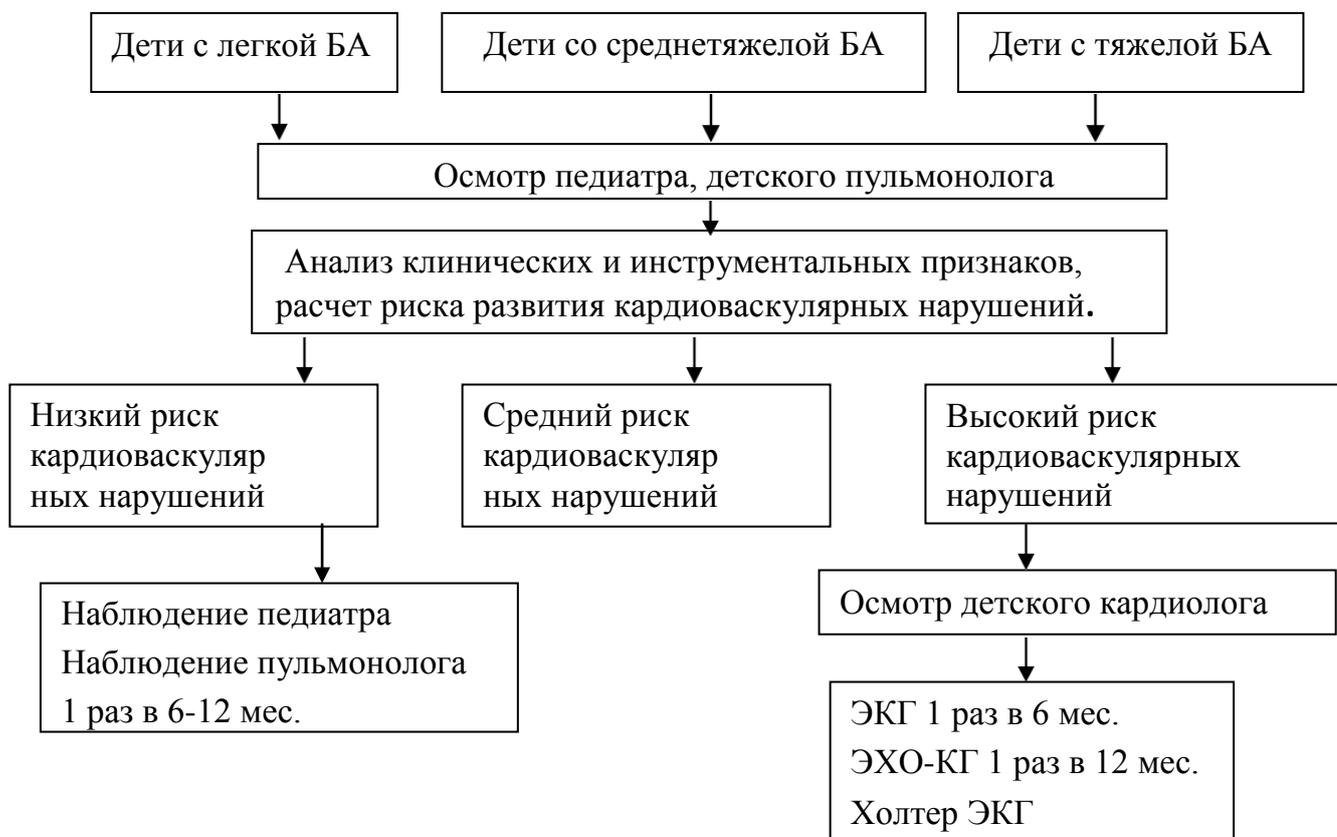


Рисунок 6 — Алгоритм дифференцированного наблюдения за детьми с разной тяжестью течения БА в зависимости от степени риска кардиоваскулярных нарушений

## **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертационного исследования является продолжение изучения состояния сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой, углубленной диагностики кардиоваскулярных нарушений, проведении дифференцированного наблюдения, методов их коррекции и профилактики. Также перспективным направлением является изучение кардиоваскулярных нарушений у детей во взаимосвязи с коморбидными заболеваниями.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ:**

1. Баженова, Ю. Л. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова, С. Ю. Захарова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 42. – С. 24-28.
2. Баженова, Ю. Л. Эффективность лечения кардиоваскулярных нарушений у детей с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова, С. Ю. Захарова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 4(37). – С. 20-24.
3. Баженова, Ю. Л. Эффективность лечения кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 5(51). – С.4-
4. Баженова, Ю. Л. Прогнозирование развития кардиоваскулярных нарушений у детей с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова, С. А. Царькова, С. Ю. Захарова // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 5(149). – С. 67-73.
5. Баженова, Ю. Л. Влияние контроля бронхиальной астмы на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста / Ю. Л. Баженова, И. В. Лещенко // Пульмонология. – 2020. – № 1(30). – С. 23-31

### **Публикации в других изданиях:**

6. Баженова, Ю. Л. Кардиальные "маски" у детей с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова, А. М. Чередниченко // Материалы V Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2006. – С. 152.
7. Баженова, Ю. Л. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, страдающих бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова // Сборник научных статей, посвященный 10-летию Городского детского кардиоцентра. – Екатеринбург, 2006. – С.35.
8. Баженова, Ю. Л. Клинико-диагностическая характеристика кардиологических расстройств у больных БА / Ю. Л. Баженова // Материалы XII Конгресса педиатров России. – Москва, 2008. – С.453

9. Баженова, Ю. Л. Эффективность лечения кардиальных нарушений у детей с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова // Материалы VII Российского Конгресса современных технологий в педиатрии и детской хирургии. – Москва, 2009. – С. 145.
10. Баженова, Ю. Л. Клинико-инструментальная диагностика кардиологических расстройств у детей с бронхиальной астмой/ Ю. Л. Баженова, С. Ю. Захарова // Вестник Уральской медицинской академии. –2009. – № 19. – С. 65-69.
11. Баженова, Ю. Л. Прогнозирование риска формирования кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова // Материалы XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2019. – С 43-44.
12. Баженова, Ю. Л. Влияние уровня контроля БА на развитие кардиоваскулярных нарушений у детей младшего школьного возраста с бронхиальной астмой / Ю. Л. Баженова // Материалы XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2019– С44.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
БА	бронхиальная астма
ВНС	вегетативная нервная система
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВР	вегетативная реактивность
ИВТ	исходный вегетативный тонус
ИОМ	индекс «объем – масса»
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
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
ССС	сердечно-сосудистая система
УО	ударный объем кровообращения
ФИ	фракция изгнания
ФОО	функционирующее овальное окно
ФУ	фракция укорочения
ФВД	функция внешнего дыхания
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиография

Баженова Юлия Львовна

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

14.01.08 — Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета  
Д.208.067.02 ФГБОУ ВО ПГМУ им. Академика Е.А. Вагнера Минздрава России 05.10.2020 г.

Подписано в печать 08.10.2020 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.