

СТАН НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ

Леженко Г. О., Пашкова О. Є.

Запорізький державний медичний університет

Бронхіальна астма є одним з найрозповсюдженіших хронічних захворювань бронхолегеневої системи, поширеність якої серед дитячого населення складає від 2 до 15 % [1, 2]. Значна частина бронхолегеневої патології у дітей представлена також рецидивуючим бронхітом. Поширеність рецидивуючого бронхіту у дітей складає 2,5 на 1000 дітей віком 1–15 років. На рецидивуючий бронхіт хворіють 2,3 % дітей віком до 3 років, 7,1 % дітей дошкільного віку і 2,6 % школярів [3]. При цьому тільки у 75–80 % дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, відбувається спонтанне одужання, тоді як у решти дітей захворювання трансформується в хронічний бронхіт або бронхіальну астму [3]. Значний функціональний взаємозв'язок органів дихання та серцево-судинної системи при патології бронхолегеневої системи обумовлює високу частоту порушень серцевої діяльності, що є однією з причин погіршення перебігу основного захворювання [4]. Відомо, що виникнення серцево-судинних розладів супроводжується включенням ком-

плексу компенсаторних механізмів, як термінових, так і довготривалих, спрямованих на підтримку роботи серцево-судинної системи. Прогресування серцево-судинних розладів та розвиток серцевої недостатності, як правило, супроводжується компенсаторною активацією екстракардіальної нейроендокринної системи та гіперактивацією симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Тому визначення нейроендокринних біомаркерів серцево-судинних порушень у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, може значно поліпшити ранню діагностику серцево-судинних розладів, що сприятиме удосконаленню терапії даних захворювань. При цьому найбільш глибоко оцінити стан механізмів нейроендокринної регуляції системи кровообігу дозволяють дані добового моніторингу серцевої діяльності [5]. Метою нашого дослідження було дослідити стан нейроендокринної регуляції серцевої діяльності у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 45 дітей віком 4–16 років ($9,7 \pm 1,3$ років в середньому), хворих на персистуючу контро-

льовану або частково контрольовану бронхіальну астму, а також 40 дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт того ж віку (середній

вік $9,7 \pm 1,3$ років). Групу контролю склали 40 умовно здорових однолітків (середній вік $9,5 \pm 0,6$ років).

Верифікація діагнозу бронхіальної астми та рецидивуючого бронхіту проводилась за анамнестичними, клінічними, лабораторними даними та за результатами інструментальних методів дослідження згідно з рекомендаціями Українського консенсусу по діагностиці та лікуванню бронхіальної астми в дитячому віці (Наказ МОЗ України №311 від 30.12.99 р.) [6] та за критеріями діагностики рецидивуючого бронхіту, наведеними в класифікації неспецифічних бронхолегеневих захворювань у дітей, яка була прийнята на II з'їзді фтизіатрів та пульмонологів України (Київ, 1998).

Холтерівський моніторинг серцевого ритму проведено на апаратно-комп'ютерному комплексі «КардіоСенс» (НТЦ ХАІ «МЕДІКА»). Виявлені при кардіоінтервалографічному дослідженні динамічні ряди кардіоінтервалів були опрацьовані за допомогою математичного аналізу варіабельності серцевого ритму (BCP). Оцінку BCP проводили в режимах часового та спектрального аналізів відповідно до Міжнародних стандартів вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання, розроблених робочою групою Європейського кардіологічного товариства та Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [7]. При часовому аналізі BCP використовували показники mRR — середній RR-інтервал, SDNN — стандартне (середньоквадратичне) відхилення інтервалу RR, RMSSD — показник активності парасимпатичних впливів, HRV_{Ti} (триангулярний індекс), показник моди (Mo) і амплітуди моди (AMo), а також індекс напруги Баєвського (SI), який характеризує стан адаптаційно-приспосувальних можливостей ор-

ганізму та ступінь централізації управління серцевим ритмом. Визначали вегетативний показник ритму (VPR), що дозволяє судити про стан автономного контура регуляції, індекс вегетативної рівноваги (IVR), який характеризує баланс симпатичних і парасимпатичних впливів на серце і показник адекватності процесів регуляції (PAPR), що відображає співвідношення між активністю симпатичного відділу вегетативної нервової системи і провідним рівнем функціонування синусового вузла.

Спектральний аналіз включав визначення: Total P — показника загальної потужності спектру, VLF — показника потужності хвиль дуже низької частоти (0,015–0,04 Гц), LF — низькочастотних хвиль (0,04–0,15 Гц), HF — високочастотних хвиль (0,15–0,4 Гц), а також індексу вагосимпатичної взаємодії (LF/HF).

Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору Insulin Elisa (DRG), вміст лептину в сироватці крові — імуноферментним методом за допомогою набору Leptin (Sandwich) Elisa (DRG). Вміст кортизолу та альдостерону визначався методом ІФА за допомогою тест-наборів Elisa (DRG).

Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням пакету аналізу програми STATISTICA v.6.0 з визначенням середнього арифметичного (\bar{X}), середнього квадратичного відхилення (σ) та помилок середніх ($S_{\bar{X}}$); коефіцієнта парної лінійної кореляції Пірсона (r), його значення за t критерієм з 95 % рівнем достовірності ($p < 0,05$). Для оцінки відмінностей показників в групах, які порівнювались, використовувався t -критерій Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження встановлено, що більшості дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, притаманний низький рівень інсуліну в сироватці крові. Так, якщо в контрольній групі вміст інсуліну складав

$18,22 \pm 2,36$ мкОд/мл, то серед хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт концентрація цього гормону в сироватці крові була нижче майже в 1,5 рази і складала $11,76 \pm 1,10$ та $12,14 \pm 1,45$ мкОд/мл, відповідно ($p < 0,05$). Встановлено кореля-

ційний зв'язок інсуліну з показниками варіабельності серцевого ритму в контрольній групі. Вміст інсуліну в сироватці крові мав зворотний кореляційний зв'язок з показником парасимпатичної активності HFn ($r = -0,34$), а також позитивно корелював з параметрами симпатичної регуляції LFn ($r = +0,34$) та індексом вагосимпатичної рівноваги LF/HF ($r = +0,32$). Тобто, у здорових дітей у відповідь на підвищення інсуліну відбувалася активація симпатичної ланки вегетативної нервової системи. Проте у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, означені зв'язки розривалися.

Враховуючи дані літератури, які вказують на те, що рівень інсуліну в сироватці крові взаємозв'язаний з вмістом лептину [8], ми дослідили вміст останнього у дітей з патологією бронхолегеневої системи (табл. 1).

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що лише 15 % пацієнтів з рецидивуючим бронхітом мали підвищений вміст лептину в сироватці крові, тоді як в середньому по групі його рівень знаходився в межах вікових показників ($p > 0,05$). В той же час вміст лептину в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, був підвищеним майже в 4 рази в порівнянні з контрольною групою ($7,2 \pm 1,4$ проти $3,62 \pm 0,93$ пмоль/мл, відповідно, $p < 0,05$). Отримані нами дані співпадають з даними В. Н. Минеева із співавт. [9], в дослідженнях яких також було показано наявність достовірно високого рівня лептину у хворих на бронхіальну астму. Слід відзначити, що як і в контрольній групі, вміст гормону в сироватці крові у пацієнтів з бронхіаль-

ною астмою залежав від індексу маси тіла ($r = +0,52$ та $r = +0,47$, відповідно). На рівень лептину серед дітей, хворих на бронхіальну астму, впливала також тяжкість перебігу захворювання: найбільш високі значення лептину були притаманні хворим з тяжким перебігом хвороби ($r = +0,36$). Очевидно, підвищення рівня лептину, як в групі дітей, хворих на бронхіальну астму, так і серед пацієнтів з рецидивуючим бронхітом, відбувалося у відповідь на активацію симпатичної ланки вегетативної нервової системи, про що свідчила наявність позитивного кореляційного зв'язку між вмістом гормону та індексом вагосимпатичної рівноваги LF/HF ($r = +0,44$ в групі хворих на бронхіальну астму та $r = +0,33$ в групі пацієнтів з рецидивуючим бронхітом).

Відомо, що серед патогенетичних факторів, які впливають на тяжкість перебігу бронхолегеневої патології, значна роль належить функціональній активності надниркових залоз. Дослідження вмісту кортизолу в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, показало його зниження в порівнянні з контрольною групою ($146,41 \pm 14,63$ проти $210,41 \pm 20,39$ нг/мл в групі контролю, $p < 0,05$) (табл. 1). Привернув увагу той факт, що вміст кортизолу в дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, був в 1,5 рази меншим, ніж у контрольній групі ($136,6 \pm 10,77$ проти $210,41 \pm 20,39$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$).

В роботі M. Weise et al. [10] було показано, що концентрація лептину в крові опосередковано впливає на синтез глюкокортикоїдів. Результати експериментальних досліджень показали, що у тварин, у яких

Т а б л и ц я 1

Вміст інсуліну, лептину, альдостерону та кортизолу в сироватці крові у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт

Показник	Хворі на бронхіальну астму (n = 45)	Хворі на рецидивуючий бронхіт (n = 40)	Контрольна група (n = 40)
Інсулін, мкОд/мл	11, 76 ± 1,10*	12,14 ± 1,4*	18,12 ± 1,76
Лептин, пмоль/мл	7,2 ± 1,4*	5,18 ± 1,55	3,62 ± 0,93
Альдостерон, нг/мл	154,68 ± 26,94*	606,84 ± 75,64*	246,82 ± 24,9
Кортизол, нг/мл	146,41 ± 14,63*	136,6 ± 10,77*	210,41 ± 20,39

Примітка. $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою.

були видалені надниркові залози, гальмується синтез лептину [11, 12]. Це припущення підтверджується отриманими нами кореляційними зв'язками між рівнем лептину та вмістом кортизолу в групах спостереження. Коефіцієнт кореляції в групах дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, склав $+0,52$ та $+0,53$, відповідно.

Проведений кореляційний аналіз між рівнем кортизолу та показниками серцевого ритму стали підґрунтям для думки про те, що у хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт має місце не лише вихідна недостатність кортизолсинтетичної функції надниркових залоз, але й значно знижені її компенсаторні можливості. В нормі індукуючий ефект кортизолу проявляється посиленням симпатичних ефектів вегетативної нервової системи. Це підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками між рівнем кортизолу та показником стрес-індексу у здорових дітей ($r = +0,48$). В групах дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, ці кореляційні зв'язки було порушено і вони набували зворотний характер ($r = -0,55$ та $r = -0,49$, відповідно), що могло вказувати на зниження компенсаторних можливостей глюкокортикоїдсинтезуючої функції надниркових залоз.

В результаті здійсненого дослідження нами було встановлено, що рівень альдостерону у дітей, хворих на бронхіальну астму, також був зниженим в 1,5 рази в порівнянні

з контрольною групою ($154,68 \pm 26,94$ проти $246,82 \pm 24,90$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$). Відомо, що важливу роль в синтезі альдостерону відіграють жирні кислоти та адипокіни [13]. За даними літератури, рівень цього гормону залежить від кількості жиру в організмі. Існує думка, що синтез альдостерону відбувається під впливом мінералокортикоїдного релізінг-фактору, що виробляється адипоцитами [14]. Нами отримано позитивний кореляційний зв'язок між вмістом альдостерону та лептину у хворих на бронхіальну астму ($r = +0,54$), тобто у хворих з найнижчими значеннями рівня лептину можна було очікувати і зниження вмісту альдостерону в сироватці крові.

Рівень альдостерону впливав на вегетативні показники серцевого ритму. При цьому в групі здорових дітей рівень альдостерону в сироватці крові впливав, перш за все, на стан вегетативного балансу серцевого ритму. Виявлено позитивну кореляцію між вмістом альдостерону в сироватці крові та показником парасимпатичної активності HFn ($r = +0,54$), а також зворотний кореляційний зв'язок з показником симпатичної регуляції LFn ($r = -0,54$) та індексом вагосимпатичної рівноваги LF/HF ($r = -0,55$). Тобто, при активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи відбувалося підвищення синтезу альдостерону, а при зсуві вегетативного балансу в бік симпатичної ланки — його зниження.

Т а б л и ц я 2

Кореляційні зв'язки вмісту альдостерону в сироватці крові (нг/мл) з показниками варіабельності серцевого ритму у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт

Показник	Коефіцієнт кореляції	
	Бронхіальна астма	Рецидивуючий бронхіт
AMo	-0,36	+0,63
MxDmn	+0,44	-0,54
HRVTI	+0,39	-0,52
SI	-0,35	+0,64
IVR	-0,35	+0,64
VPR	-0,33	+0,48
PAPR	-0,38	+0,61

В групі дітей, хворих на бронхіальну астму, зниження рівня альдостерону в сироватці крові супроводжувалося активацією симпатичної ланки нервової системи, що підтверджується наявністю кореляції між вмістом даного гормону та показниками варіабельності серцевого ритму, що відображають активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи (табл. 2).

На відміну від дітей з бронхіальною астмою, в групі пацієнтів, хворих на рецидивуючий бронхіт, відбувалося підвищення вмісту альдостерону в сироватці крові в 2,5

рази в порівнянні з контрольною групою ($606,84 \pm 75,64$ проти $246,82 \pm 24,90$ нг/мл, відповідно, $p < 0,05$). Причому збільшення вмісту альдостерону, на відміну від дітей контрольної групи та пацієнтів з бронхіальною астмою, призводило до активації симпатичної регуляції серцевого ритму (табл. 2).

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити тісний взаємозв'язок між станом нейроендокринної системи у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, та варіабельністю серцевого ритму.

ВИСНОВКИ

1. У дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, мають місце порушення нейроендокринної регуляції серцевого ритму.
2. Дітям, хворим на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт, притаманна гіперлептинемія на тлі гіпоінсулінізму, що сприяє активації симпатичної лан-

ки вегетативної нервової системи на тлі зниження компенсаторних можливостей надниркових залоз.

3. Рівень альдостерону у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом можна розглядати як маркер стану вегетативного балансу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранов, А. А. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика [Текст] / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. — М., 2004. — 46 с.
2. Феценко, Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины [Текст] / Ю. И. Феценко // Укр. пульмонолог. журн. — 2006. — № 2 (дод.). — С. 13–16.
3. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей [Текст] / Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська, О. А. Смирнова [та ін.]. — К., 2003. — 121 с.
4. Ващенко, Л. В. Діагностика та лікування серцево-судинних ускладнень у дітей із хронічними бронхолегеневими захворюваннями [Текст] / Метод. рекомендації // Л. В. Ващенко, В. О. Кондратьєв. — Дніпропетровськ, 2000. — 30 с.
5. Баевский, Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) [Текст] / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 66–85.
6. Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми. Наказ МОЗ України від 30.12.1999 р. № 311 [Текст] / Укр. пульмонологічний журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 6–8.
7. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования [Текст] / Вестн. аритмологии. — 1999. — № 11. — С. 53–78.
8. Plasma insulin concentration is more tightly linked to plasma leptin concentration than is body mass index [Text] / F. Abbasi, M. Carantoni, T. McLaughlin, G. Reaven // Metabolism. — 2000. — Vol. 49. — P. 544–547.
9. Плазменный уровень лептина у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. Н. Минеев, Л. Н. Сорокина, В. С. Berestovskaia [и др.] // Клинич. мед. — 2009. — № 87 (7). — С. 33–37.
10. Weise, M. Leptin secretion in Cushing's syndrome: preservation of diurnal rhythm and absent response to corticotropin-releasing hormone. [Text] / Weise M., Abad V., Considine R. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1999. — Vol. 84. — P. 2075–2079.
11. Sheu, W. Gender differences in relation to leptin concentration and insulin sensitivity in non-diabetic Chinese subjects [Text] / W. Sheu, W. Lee, Y. Chen // Int. J. Obes. Relat. Metabol. Disord. — 1999. — Vol. 23. — P. 5–759.

12. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward and understanding of leptin resistance [Text] / K. Zakrzewska, I. Cusin, A. Sainsbury [et al.] // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46. — P. 717–719.
13. *Min, Ae Lee*. Tissue renin-angiotensin systems: their role in cardiovascular disease [Text] / Min Ae Lee, M. Bohm, M. Paul, D. Ganten // *Circulation*. — 1993. — Vol. 87. — № 5. — P. IV7–IV13.
14. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells [Text] / M. Ehrhart-Bornstein, K. Arakelyan, A. W. Krug [et al.] // *Endocrine Research*. — 2004. — Vol. 30. — № 4. — P. 865–870.

СТАН НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ

Леженко Г. О., Пашкова О. Є.

Запорізький державний медичний університет

Досліджено стан нейроендокринної регуляції серцевого ритму у дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивуючий бронхіт. Показано, що дітям з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом притаманна гіперлептинемія на тлі гіпоінсулінізму, що сприяє активації симпатичної ланки вегетативної нервової системи на тлі зниження компенсаторних можливостей надниркових залоз.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, рецидивуючий бронхіт, нейроендокринна система, варіабельність серцевого ритму.

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ

Леженко Г. А., Пашкова Е. Е.

Запорожский государственный медицинский университет

Изучено состояние нейроэндокринной регуляции сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом. Показано, что для детей с данной патологией характерна гиперлептинемия на фоне гипoinsулинизма, что способствует активации симпатического звена вегетативной нервной системы на фоне снижения компенсаторных возможностей надпочечников.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, нейроэндокринная система, вариабельность сердечного ритма.

THE STATE OF THE NEUROENDOCRINE REGULATION OF HEART RATE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND RECURRENT BRONCHITIS

G. A. Lezhenko, E. E. Pashkova

Zaporizhzhia State Medical University

The state of the neuroendocrine regulation of heart rate in children with bronchial asthma and recurrent bronchitis was analysed. It was shown that the hyperleptinemia against the hypoinsulinemia were inherent in children with this conditions. It contributed to activation of the sympathetic nervous system against the depression of adrenal compensatory abilities.

Key words: children, bronchial asthma, recurrent bronchitis, neuroendocrine system, heart rate variability.