

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА**

**ХРОМИХ КАТЕРИНА ВАДИМІВНА**

УДК 616.248 – 053:611.018.74:616 – 008.6:615.03

**ВАЗОРЕГУЛЯТОРНА ФУНКЦІЯ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ У ДІТЕЙ,  
ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА  
КОРЕКЦІЯ ЇЇ ПОРУШЕНЬ**

**14.01.10 - педіатрія**

**АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук**

**Вінниця – 2015**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) є хронічним захворюванням, обов'язковим патогенетичним механізмом якого є хронічний запальний процес і пов'язана з ним гіперреактивність бронхів. В Україні поширеність БА у дітей коливається від 5 до 22% (ISAAC, 2012), за 2012 рік вона становила 0,56% (Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин, 2013). За тяжкістю перебігу, складністю діагностики, терапії, реабілітації, соціально-економічним наслідкам БА займає важливе місце серед «захворювань століття» (О.К. Колоскова, 2012).

Для хронічних запальних захворювань, в тому числі БА, притаманним є залучення у патологічний процес судинної системи (Ю.Г. Антипкін, 2010), коли наявність хронічної гіпоксії і стимуляції медіаторів запалення обумовлюють довготривалу вазоконстрикцію, прискорення кровотоку з підвищенням трансмурального тиску і тонуусу судин на фоні дисбалансу вегетативної нервової системи (N. Sivapalan, 2014). В результаті зазначених причин виникає пошкодження ендотелію, відбувається неконтрольована проліферація ендотеліоцитів, мускуляризація та гіперплазія стінок артеріол з розвитком фіброзу. Виникнення ендотеліальної дисфункції при БА призводить до ремоделювання мікросудин малого кола кровообігу, внаслідок чого підвищується судинний опір, знижується еластичність та пружність судинного каркасу і бронхіального дерева (P. Libby, 2012).

Зміни мікроциркуляції при ремоделюванні судинної стінки пов'язані, перш за все, із трьома механізмами - ангіогенезом, розширенням судин та підвищенням їх проникності. Судинний ендотеліальний фактор росту (vascular endothelial growth factor - VEGF) є специфічним міогеном ендотеліальних клітин судин і стимулятором ангіогенезу, котрий в умовах патологічного процесу при дисбалансі медіаторів запалення сприяє набряку і розширенню судин. Збільшуючи проникність мікросудин, VEGF створює умови для потрапляння білків плазми у позасудинний простір, що призводить до набряку слизової оболонки, звуження діаметру дихальних шляхів і глибоких змін в позаклітинному матриксі (A. Wanner, 2011). Встановлений також прямий цитотоксичний вплив на ендотелій судин гомоцистеїну, що провокує не лише пошкодження судинної стінки, але й сприяє розвитку дисфункції ендотелію. Внаслідок гіпергомоцистеїнемії зменшується синтез монооксиду нітрогену та посилюється продукція інтерлейкіну-6, що стимулює проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки. Створюються умови щодо утворення дисульфідних похідних білків, накопичення в мембранах клітин і міжклітинному просторі ліпопротеїнів низької і дуже низької щільності та їх окислення, а також зменшення синтезу сірковмісних глікозаміногліканів, що призводить до зниження еластичності стінок судин (B. E. Orimadegun, 2014). Перераховані зміни відіграють одну із ключових ролей у важкості перебігу та можливостях досягнення контролю БА.

Окрім того, в дитячій астмології залишаються відкритими питання оптимальної фармакотерапії, метою якої є досягнення повного контролю симптомів БА та профілактика її загострень при використанні найменшої кількості

медикаментів з мінімальними побічними ефектами лікування (О. М. Охотнікова, 2014).

Обговорюються питання тривалості та складу базисної протизапальної терапії БА у дітей, в першу чергу в плані її ефективності і небажаних наслідків, особливо це стосується використання глюкокортикоїдів. Тривале застосування інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГК) призводить до інгібування синтезу проангіогенних цитокінів/хемокінів і супресії імунних клітин, які експресують низку проангіогенних молекул, в тому числі VEGF, фактори росту фібробластів (FGF-1, FGF-2), ангіопоетин-1 та NO-синтазу (L. Smy, K. Shaw, 2015). Механізм впливу базисної протизапальної терапії на судинну стінку при БА у дітей до кінця не з'ясований, особливо у разі застосування найбільш частих базисних засобів - ІГК, дієвість, дозування і термін лікування якими викликає низку дискусійних питань.

Не зважаючи на значні успіхи щодо визначення механізмів розвитку, діагностики та лікування алергічної БА у дітей, не вирішеними залишаються питання можливості впливу вазорегуляторних порушень судинного ендотелію на важкість перебігу, можливість контролю захворювання та ролі засобів базисної протизапальної фармакотерапії у їх виникненні.

**Зв'язок роботи з науковими програмами та темами.** Робота виконана на кафедрі педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова і була фрагментом 2 науково-дослідних робіт «Оптимізація діагностики, лікування, виявлення предикторів та розробка методів реабілітації соматичної патології у дітей різного віку» (№ державної реєстрації 0108U008699) та «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (№ державної реєстрації 0114U001493).

**Мета роботи:** удосконалення діагностики та фармакологічної корекції вазорегуляторних порушень функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму, на підставі уточнення ролі гомоцистеїну, судинного ендотеліального фактору росту та базисної протизапальної терапії в патогенетичних механізмах їх формування.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних завдань:

1. Оцінити стан судинного ендотелію при алергічній БА у дітей та його зміни в залежності від віку, статі та періоду захворювання.
2. Дослідити вміст окремих маркерів ендотеліальної дисфункції (гомоцистеїн та VEGF) у дітей при алергічній БА в залежності від ступеня тяжкості та рівня контролю захворювання.
3. Встановити наявність взаємозв'язку між інструментальними і лабораторними маркерами порушень функції судинного ендотелію та показниками функції зовнішнього дихання.
4. Визначити роль базисної протизапальної терапії в розвитку вазорегуляторних порушень функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну БА, за вмістом в сироватці крові гомоцистеїну та судинного ендотеліального фактору росту VEGF.
5. Провести аналіз ефективності фармакологічної корекції вазорегуляторних

порушень функції судинного ендотелію в лікуванні дітей, хворих на алергічну БА.

**Об'єкт дослідження** - вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну БА.

**Предмет дослідження** - клініко-анамнестичні показники, стан вегетативної нервової системи, показники функції зовнішнього дихання, алергологічного статусу, в тому числі вміст загального IgE та еозинофілів в мокротинні та крові, біохімічні показники запального процесу, лабораторні маркери ураження ендотелію (гомоцистеїн, VEGF) та інструментальні (товщина комплексу інтима-медіа, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX), усереднена за часом середня швидкість кровотоку (TAV), систоло-діастолічне співвідношення (SD), індекс периферичного супротиву (RI), індекс пульсації (PI)), фармакологічна корекція вазорегуляторних порушень функції судинного ендотелію.

**Методи дослідження:** клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, цитоморфологічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** За допомогою комплексного обстеження дітей, хворих на алергічну БА, визначено частоту і тяжкість порушень вазорегулюючої функції та встановлено статистично достовірний зв'язок з тривалістю, тяжкістю та контролем захворювання, котрий проявляється зростанням вмісту гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові та зміною ультрасонографічних показників із збільшенням тяжкості БА. При неконтрольованих формах БА вміст біохімічних маркерів достовірно ( $p < 0,05$ ) зростає разом зі зміною показників ультрасонографії сонної та плечової артерій, на відміну від контрольованих форм, при яких усі наведені показники збільшувались.

Встановлено дисфункцію ендотелію на підставі змін вазорегуляції судинного ендотелію з урахуванням показників кардіоінтервалографії, що у пацієнтів із БА відповідали підвищеному тону симпатичної нервової системи.

На підставі аналізу дослідження лабораторних та інструментальних показників дисфункції ендотелію доведено, що існує достовірний негативний взаємозв'язок між рівнем в сироватці крові VEGF та гомоцистеїну і показниками функції зовнішнього дихання ( $r_{xy} = -0,444$  ( $p = 0,027$ )), котрий проявляється у зростанні вмісту наведених речовин при збільшенні ступеня обструкції дихальних шляхів.

На основі підвищення вмісту в сироватці крові гомоцистеїну та VEGF, змін показників ультрасонографії сонних та плечових артерій встановлений негативний вплив окремих препаратів базисної протизапальної терапії на поглиблення порушень вазорегуляторної функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну БА.

**Практичне значення отриманих результатів.** В результаті проведеного дослідження отримано дані про порушення вазорегуляції при різних варіантах БА у дітей. Рекомендовано визначення в сироватці крові гомоцистеїну та VEGF у якості біохімічних маркерів вазорегуляторного порушення функції судинного ендотелію.

Необхідним є визначення превалюючого типу нервової регуляції шляхом проведення кардіоінтервалографії, що дає змогу оцінити вплив гіпертонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи на розвиток дисфункції ендотелію. Доцільним є визначення інструментальних показників: при проведенні

ультрасонографії сонної артерії визначення ТКІМ, а при ультрасонографії плечової артерії - TAMX, SD, PI.

Задля попередження виникнення місцевих та системних ускладнень ІГК необхідним є застосування інгаляційних форм препаратів через спейсер/небулайзер, оскільки прояви небажаних ефектів отриманої терапії ІГК асоціювались із застосуванням дозованих сухопорошкових інгаляторів (DPI) (OR 5,143; 95 % CI 2,302 - 11,490). Це забезпечує доставку діючої речовини у нижні дихальні шляхи, усуваючи дію великих дисперсних часток у слизових оболонках ротової порожнини.

Запропоновано спосіб корекції виявлених змін біохімічних та інструментальних показників, розроблені альтернативні методи комплексного лікування порушень вазорегуляції судинного ендотелію у дітей, хворих на БА, що передбачають призначення препарату L-аргініну («Тівортін аспартат») (Патент № 91647, Україна, МПК А61К31/00 Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у дітей хворих на алергічну бронхіальну астму / В. М. Дудник, К. В. Хромих; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201401702; заявл.21.02.2014; опубл. 10.07.2014, бюл. № 13).

**Впровадження результатів досліджень в практику.** Результати досліджень впроваджені у практику роботи Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, обласних лікарень Житомирської, Чернівецької, Тернопільської, Сумської, Запорізької, Київської та Одеської областей.

Наукові розробки та результати дисертації використовуються в навчальному процесі кафедр педіатрії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Буковинського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провела патентно-інформаційний пошук, аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою дисертації, визначила напрямок наукового дослідження, сформулювала мету і завдання роботи, розробила методологію дослідження, обрала комплекс біохімічних та інструментальних методів дослідження, здійснила набір тематичних хворих та їх об'єктивне обстеження.

Безпосередньо автором виконано клінічні спостереження та лікування хворих на алергічну БА, проаналізовано результати клініко-лабораторних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації.

Дисертантом особисто проведено обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, сформульовано всі положення, висновки та практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці і доповіді. Власноруч написано всі розділи дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати доповідалися та обговорювалися на наукових засіданнях кафедри педіатрії №2 (м. Вінниця, 2013, 2014, 2015 рр.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті В.М. Сідельникова (м. Запоріжжя, 2014 р.), X конгресі педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (м. Київ, 6-8 жовтня 2014 р.), VI конгресі педіатрів країн СНД «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (м. Мінськ, 9-10 жовтня 2014 р.),

Міжнародній науково–практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпропетровськ, 12-13 грудня 2014 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (м. Одеса, 19-20 грудня 2014 р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Нове у медицині сучасного світу» (м. Львів, 28-29 листопада 2014р.), Міжнародній науково–практичній конференції «Рівень ефективності та необхідності впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (м. Київ, 6-7 березня 2015) науково-практичній конференції «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті», присвяченій пам'яті академіка НАМН України Б.Я. Резника (м. Одеса, 16-17 квітня 2015 р.), V, VI науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 15 – 16 травня 2014, 2015 рр.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових робіт, з яких 8 статей, в тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК при МОН України, 3 статті – в іноземних виданнях; 7 наукових праць надруковано у матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 186 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Робота ілюстрована 71 таблицею та 21 рисунком. Список використаної літератури містить 221 джерело, з яких 84 робіт кирилицею і 137 робіт латиницею, що складає 23 сторінки.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал та методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань нами було комплексно обстежено 224 дитини, хворих на алергічну БА, віком від 6 до 17 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні протягом 2012–2014 років та 40 практично здорових дітей. Верифікацію діагнозу БА проводили згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги по бронхіальній астмі у дітей» (наказ МОЗ України № 868 від 08. 10. 2013 р.) із урахуванням рекомендацій «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (2010 р., м. Київ).

Критерії включення в дослідження: діти, хворі на БА, віком від 6 до 17 років; діти з алергічною формою БА; діти з БА під час ремісії та в періоді загострення; «наївні» пацієнти з алергічною БА; діти, хворі на алергічну БА, що отримують базисну терапію; діти, хворі на алергічну БА, які отримували алерген-специфічну імунотерапію; діти з алергічною БА, котрі лікувалися антагоністами лейкотрієнових рецепторів; діти, хворі на алергічну БА, які отримували комбіновану терапію (ІГК +  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії, ІГК + антагоністи лейкотрієнових рецепторів); здатність розуміння пацієнтами та їх батьками інформації в АСТ - тесті та опитувальниках оцінки якості життя дітей; інформована згода пацієнта на співпрацю з дослідником в

рамках дослідження. У дослідження не увійшли хворі на неалергічну та змішану БА, із вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи, вродженими вадами серця із збагаченням малого кола кровообігу, психічними, неврологічними та ендокринними хворобами, які супроводжуються змінами з боку респіраторного тракту. Критерії виключення з дослідження: наявність супутньої бронхолегеневої патології, гострої респіраторної вірусної інфекції; гострі гнійно-запальні та септичні захворювання; вік менше 6 років; індивідуальна непереносимість та/чи наявність у дітей протипоказів до препаратів, що входять у схему лікування; вживання пацієнтами лікарських засобів, які не передбачені наказом МОЗ України № 868 від 08. 10. 2013 р. (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги по бронхіальній астмі у дітей)

Для реалізації завдань роботи проводили визначення рівня еозинофілії за даними гемограми: відносний вміст еозинофілів 5 - 10 % вважали незначною еозинофілією, рівень 10 - 20 % – помірною еозинофілією, а кількість еозинофілів більше 20 % – високою еозинофілією. З метою визначення активності запального процесу в сироватці крові визначали вміст С-реактивного протеїну (СРП) імуноферментним методом (набори фірми ИМТЕК, Росія). Проводилось кількісне визначення інтерлейкінів-1 та -6 методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH (Франція) за загальноновизнаною методикою.

Визначення в сироватці крові вмісту загального імуноглобуліну класу Е (МО/мл) проводили за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням імуноферментної тест-системи IMMUNOTECH (Франція). Оцінку шкірної чутливості негайного типу до небактеріальних алергенів визначали методом тесту уколу (прік-тест). Для дослідження використовували харчові, побутові, епідермальні та пилкові алергени виробництва ТОВ „Імунолог” (Україна) із вмістом 10000 PNU в 1 мл.

Гомоцистеїн та судинний ендотеліальний фактор росту визначали методом твердофазного ІФА ELISA за допомогою наборів Human (Німеччина) в медичній лабораторії «Synovo» (свідоцтво про атестацію № ПУ-0127/09 від 18.08.2009р.). Ранжування рівнів гомоцистеїну проводили відповідно до рекомендацій D.W. Jacobsen (1998): маргінальний рівень гомоцистеїну – 10 - 15 мкмоль/л, легка форма гіпергомоцистеїнемії – 15 - 25 мкмоль/л, середня форма гіпергомоцистеїнемії – 25 - 50 мкмоль/л та тяжка форма гіпергомоцистеїнемії – понад 50 мкмоль/л. Медіана – 17,36 [11,3-24,5] мкмоль/л. Розподіл рівнів здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль – менше 248,45 пг/мл, II квартиль – 248,45 – 431,66 пг/мл, III квартиль – 431,66 – 654,21 пг/мл, IV квартиль – більше 654,21 пг/мл. Медіана – 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл.

Для визначення функції зовнішнього дихання проводилась спірометрія з використанням комп'ютерного спірографа Spirolab III ® MIR (Італія). З метою визначення вихідного вегетативного тону і реактивності на підставі аналізу варіабельності серцевого ритму проводилась кардіоінтервалографія (за Р.М. Баєвським) за допомогою електрокардіографічного комплексу «CARDIO», фірми «Ютас» (Україна). Ультрасонографія сонної і плечової артерій проводилась з

використанням ультразвукової діагностичної системи «HD11 XE» (Philips Ultrasound Siemens, США). Ультрасонографія сонних артерій вимірювалась у В-режимі з кольоровим доплеровським картуванням потоків лінійним датчиком в діапазоні 5–10 МГц, оптимально - 7 МГц.

Усі діти, хворі на БА, які отримували базисну терапію (БТ), були розподілені на 4 групи в залежності від різновиду отриманого лікування: пацієнти, які отримували ІГК (n=62), пацієнти, які лікувалися антагоністами лейкотрієнових рецепторів (n=21), фіксованою комбінацією ІГК +  $\beta_2$ агоністи тривалої дії (n=25), поєднанням ІГК + антагоністи лейкотрієнових рецепторів (n=23). Групу порівняння склали діти, хворі на БА, без базисної терапії.

У зв'язку з виявленням порушення вазорегуляторної функції судинного ендотелію, особливо на тлі базисної терапії ІГК постала доцільність адекватної її корекції, що було досягнуто додаванням до стандартної схеми лікування препарату L-аргініну («Тівортін аспартат»), враховуючи його ендотелійзалежні механізми дії, такі як зменшення агрегації тромбоцитів, стимуляція синтезу оксиду азоту, зменшення адгезії лейкоцитів до ендотелію, відновлення ендотелій-залежної вазодилатації при атеросклерозі, збільшення еластичності артерій та зниження рівня ендотеліну в крові. З метою оцінки ефективності проведеного лікування діти, хворі на алергічну БА, які отримували БТ ІГК, були розподілені на дві групи: основна група – пацієнти, які отримували «Тівортін аспартат» у дозі 5 мл (1г) 3 рази на добу перорально протягом 1 місяця, та група порівняння – пацієнти, які не отримували L-аргінін.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869, належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України) із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних. Розраховувалась середня арифметична величина (M) та стандартна помилка показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її стандартну помилку (m%). Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі визначали за допомогою критерію Стюдента для незалежних величин, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Достовірними вважали значення  $P < 0,05$ . Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах застосовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для кількісної оцінки подій розраховували показник відношення ризиків та його 95% довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом 95 %.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Серед 224 обстежених дітей, хворих на БА, пацієнтів у віці від 6 до 11 років було у 2,61 разів більше, ніж віком від 12 до 17 років, з переважанням хлопчиків.

Персистуючий перебіг БА зустрічався частіше у 7,96 разів, ніж інтермітуючий її варіант ( $88,84 \pm 2,10$  %), у ( $57,79 \pm 3,5$  %) хворих - персистуючий перебіг легкого ступеня тяжкості. Серед обстежених дітей з БА, переважали хворі з неконтрольованим перебігом захворювання –  $35,27 \pm 3,19$  %, що у 1,84 рази більше, ніж дітей з іншими формами контролю. Частка хлопчиків серед таких дітей становила  $80,36 \pm 5,31$  %.

Алергічні реакції на різні групи алергенів мали 116 хлопчиків ( $71,61 \pm 3,54$ %) та 48 дівчат ( $77,42 \pm 5,31$  %). У структурі супутніх захворювань в обстежених дітей з БА переважав алергічний риніт, який зустрічався у 137 хлопчиків (61,16 %) та 53 дівчат (23,66 %), що є проявом коморбідності алергічного ураження дихальних шляхів. Рівень еозинофілів у периферичній крові у дітей з БА склав  $8,56 \pm 2,42$  %, що є достовірно вищим ( $p \leq 0,01$ ), ніж у здорових дітей. При мікроскопії мазків – відбитків з носа було встановлено, що рівень еозинофілів був достовірно вищий ( $p \leq 0,01$ ) у дітей, хворих на БА, та склав  $1,3 \pm 0,63$ . Вміст загального IgE перевищував показник дітей контрольної групи у 19,12 раз. При інтермітуючому перебігу БА вміст загального IgE у 2,69 рази перевищував показник у пацієнтів із персистуючим важким перебігом захворювання ( $p \leq 0,05$ ). Відповідно до рівнів контролю БА вміст наведеної речовини був 2,52 рази вищий у пацієнтів із неконтрольованим перебігом ( $873,22 \pm 153,25$  МО/мл), у порівнянні із дітьми, які мали повний контроль захворювання ( $346,96 \pm 103,07$  МО/мл).

Вміст інтерлейкінів -1 та -6 у дітей, хворих на БА, був не лише у 2,35 та 7,56 разів вищий, ніж у здорових дітей, а і залежав від ступеня тяжкості та контролю захворювання. Так, при інтермітуючому перебігу БА рівень інтерлейкіну-1 був у 1,49 рази нижчий, ніж при персистуючому перебігу легкого ступеня тяжкості та у 1,99 рази нижчий, ніж при важкому персистуючому перебігу БА. Рівень інтерлейкіну-6 був у 2,44 рази вищий при важкому персистуючому, ніж при інтермітуючому перебігу та у 1,59 рази більший при персистуючому перебігу легкого ступеня тяжкості, ніж при інтермітуючому перебігу БА.

Інтерлейкін-1 був у 2,18 рази більший у дітей, хворих на алергічну БА з неконтрольованим перебігом, та у 1,95 рази більший у пацієнтів, які не отримували БТ, ніж у таких з контрольованим перебігом хвороби; інтерлейкін-6 був вищий у 2,61 рази у дітей, хворих на алергічну БА з неконтрольованим перебігом, та у 1,85 рази більший у пацієнтів, які не отримували БТ, ніж у таких з контрольованим перебігом БА.

Вміст гомоцистеїну та VEGF у сироватці крові дітей з БА достовірно відрізнявся від його рівня у здорових дітей і залежав від ступеня тяжкості та контролю захворювання. Так, вміст гомоцистеїну був вищий у дітей з важким та середньо важким персистуючим перебігом БА у 1,57 та 1,53 рази відповідно, ніж у дітей інтермітуючим перебігом; а рівень VEGF був у 3,45 рази більший при важкому персистуючому перебігу та у 2,03 рази вищий при середньоважкому персистуючому перебігу, ніж у дітей інтермітуючим перебігом БА. Відповідно до рівнів контролю вміст гомоцистеїну та VEGF змінювались наступним чином: при неконтрольованих формах алергічної БА у обстежених дітей рівень гомоцистеїну та VEGF був у 1,37 та 1,22 рази відповідно вищий, ніж у дітей з контрольованим перебігом БА. У дітей, які

не отримували БТ, рівні гомоцистеїну та VEGF були на 7 % та 13,38 % більші, ніж у дітей, хворих на БА з контрольованим перебігом (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст специфічних маркерів ендотеліальної дисфункції у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю (M ± m)**

Рівень контролю БА	Гомоцистеїн, мкмоль/л	VEGF, пг/мл
Контрольована, n = 21	15,39 ± 1,31*	334,82 ± 37,42*
Частково контрольована, n = 56	19,43 ± 1,02*	386,21 ± 30,79*
Неконтрольована, n = 79	21,13 ± 0,75**	407,48 ± 27,19**
Без БТ, n = 68	19,84 ± 0,73*	290,03 ± 18,34*
Здорові діти, n = 40	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28

Примітки: \*  $p = 0,001$  - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей; \*\*  $p < 0,05$  - різниця вірогідна відносно показників дітей, хворих на БА, із контрольованим перебігом.

Рівень гомоцистеїну достовірно зростав при збільшенні ступеня обструкції, а саме при значенні ОФВ<sub>1</sub> понад 80 % його вміст склав  $15,53 \pm 1,13$  мкмоль/л, що на 20,16 % більше, ніж при показнику ОФВ<sub>1</sub> менше 50% та на 49,84 % більше порівняно із здоровими дітьми. Що стосується VEGF, то його рівень також зростав при збільшенні показника ОФВ<sub>1</sub>: від  $402,09 \pm 6,4$  пг/мл при значенні ОФВ<sub>1</sub> більше 80 % до  $493,44 \pm 2,33$  пг/мл при показнику ОФВ<sub>1</sub> менше 50%, що у 18,37 та 22,54 рази більше у порівнянні із здоровими дітьми. Відмічено наявність негативного зв'язку між ОФВ<sub>1</sub> та гомоцистеїном ( $r_{xy} = -0,155$  ( $p = 0,05$ )) та VEGF ( $r_{xy} = -0,444$  ( $p = 0,027$ )).

Індекс напруження (ІН) - основний показник кардіоінтервалографії - різнився у дітей, хворих на БА ( $100,91 \pm 0,46$  од), від такого у здорових дітей ( $59,83 \pm 0,63$  од), що вказує на переважання регуляції процесів життєдіяльності симпатичним відділом вегетативної нервової системи, що, з одного боку, призводить до розширення бронхів, а з іншого – до виникнення вазоспазму та сприяє порушенню функції судинного ендотелію.

Товщина комплексу інтима – медіа (ТКІМ) у дітей, хворих на БА ( $1,07 \pm 0,02$  мм), була достовірно ( $p \leq 0,001$ ) більшою на 13,22 % порівняно з показником дітей з групи контролю. При інтермітуючому перебігу БА ТКІМ була в 1,25 рази менше на відміну від важкого персистуючого перебігу. За даними ультрасонографії плечової артерії відзначено різницю між індексами ТАМХ та SD у хворих на БА та здорових дітей, яка становила 42,22 % і 23,3 % відповідно. Рівень РІ у пацієнтів з БА був достовірно вищий ( $p = 0,009$ ) на 32,75 % за показники здорових дітей. ТАМХ та SD на 7 % вищі у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом та групи дітей без БТ у порівнянні із пацієнтами, які мали контрольований перебіг захворювання.

Рівні показників SD і РІ при середньоважкому перебігу були вищі на 20,63 %, ніж при інших ступенях тяжкості БА. ТАМХ нижчий на 17,09 % при важкому

перебігу, а TAV має достовірну різницю між показниками при інтермітуючому перебігу та персистуючому важкому у 19,62 % (табл. 2).

Таблиця 2

**Показники ультрасонографії сонної та плечової артерій у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання (M ± m)**

Ступінь тяжкості БА	ТКІМ, мм	TAMX, см/с	TAV, см/с	SD	RI	PI
Інтермітуюча, n = 25	0,94 ± 0,05*	8,36 ± 0,21*	7,95 ± 0,29*	26,94 ± 0,47*	0,96 ± 0,003	9,92 ± 0,26*
Персистуюча легка, n = 115	1,07 ± 0,02*	8,78 ± 0,1*	7,97 ± 0,14*	25,36 ± 0,19*	0,96 ± 0,001	9,42 ± 0,13*
Персистуюча середня, n = 79	1,08 ± 0,03*	8,08 ± 0,11*	8,69 ± 0,16*	31,95 ± 0,28**	0,97 ± 0,001**	11,11 ± 0,15*
Персистуюча тяжка, n = 5	1,17 ± 0,04*	7,28 ± 0,3**	9,89 ± 0,72**	26,66 ± 0,86*	0,97 ± 0,002	12,73 ± 0,4**
Здорові діти, n = 40	0,63 ± 0,04	14,64 ± 0,53	6,66 ± 0,38	36,36 ± 0,83	0,94 ± 0,04	6,82 ± 0,48

Примітка: \* $p \leq 0,01$  - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей; \*\* $p \leq 0,05$  - різниця вірогідна при порівнянні показників дітей, хворих на БА із різними ступенями тяжкості.

Встановлена залежність між значенням ТКІМ і маркерами ендотеліальної дисфункції, такими як гомоцистеїн та VEGF. Так, рівень гомоцистеїну і VEGF були на 13,09 % та 22,49 % відповідно більше при потовщенні КІМ понад 1,3 мм, ніж при нормальних значеннях ТКІМ. SD та PI більші на 18,76 % та 12,99 % відповідно у дітей із середньою формою гіпергомоцистеїнемії від таких у дітей з нормальним рівнем гомоцистеїну. При вмісті VEGF на рівні IV квартилю значення SD та PI відрізнялись на 10,64 % та 4,52 % від пацієнтів, які мали вміст даного фактору в сироватці крові на рівні I квартилю.

Аналіз взаємозв'язку ТКІМ із такими показниками функції зовнішнього дихання як ОФВ<sub>1</sub> та ПОШВ, у дітей, хворих на БА, показав, що має місце слабкий від'ємний зв'язок ТКІМ із значеннями ОФВ<sub>1</sub> ( $r_{xy} = -0,290$  ( $p = 0,011$ )). Також відмічався негативний зв'язок ОФВ<sub>1</sub> із зміною показників TAMX ( $r_{xy} = -0,126$  ( $p = 0,03$ )), SD ( $r_{xy} = -0,183$  ( $p = 0,024$ )) та PI ( $r_{xy} = -0,277$  ( $p = 0,023$ )).

Імовірність виникнення небажаних ефектів на тлі монотерапії ІГК була у 7 разів вища (OR 8,889; 95 % CI 4,803 – 16,449), ніж при монотерапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів. У разі комбінованих варіантів БТ частіше (OR 2,133; 95 % CI 1,315 – 14,427) розвиток ускладнень асоціюється із застосуванням ІГК у комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії порівняно з іншим поєднанням протизапальних препаратів (табл. 3).

**Аналіз відношення ризиків та шансів виникнення ускладнень на фоні базисної протизапальної терапії**

	RR	95 % CI	OR	95 % CI
Прості				
Виникнення ускладнень на фоні БТ ІГК	1,095	0,614 – 1,954	8,889	4,803 – 16,449
Виникнення ускладнень на фоні БТ антагоністів лейкотрієнових рецепторів	0,792	0,336 – 1,867	0,894	0,823 – 0,971
Комбіновані				
Виникнення ускладнень на фоні БТ ІГК $\beta_2$ -агоністами тривалої дії	0,833	0,150 – 4,636	2,133	1,315 – 14,427
Виникнення ускладнень на фоні БТ ІГК із антагоністами лейкотрієнових рецепторів	0,613	0,463 – 0,811	0,900	0,454 – 1,786

Вміст гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові пацієнтів з БА був вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчий у дітей, які не отримували БТ, а імовірність підвищення їх рівня більша при лікуванні ІГК (OR=1,963; 95 % CI: 1,861 – 4,476 і OR=1,595; 95 % CI: 1,072 – 3,532 відповідно), ніж при терапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів (OR=0,771; 95 % CI: 0,398 – 1,494 та OR=1,07; 95 % CI: 1,053 – 2,075 відповідно).

Можливість підвищення вмісту гомоцистеїну є достовірно (OR=2,319; 95 % CI: 1,576 – 9,337) вищою при використанні ІГК у комбінації з антагоністами лейкотрієнових рецепторів. Стосовно вмісту VEGF слід зазначити, що імовірність його підвищення була більшою при поєднанні ІГК з антагоністами лейкотрієнових рецепторів (OR=2,276; 95 % CI: 1,375 – 4,334), ніж при комбінації ІГК з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії (OR=1,185; 95 % CI: 1,025 – 5,620).

Чинником ризику підвищення рівня гомоцистеїну понад 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л у дітей з БА є застосування DPI (OR=1,253; 95 % CI: 1,005 – 1,562). Імовірність зростання вмісту VEGF понад 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл у дітей, які застосовують DPI (OR= 2,211; 95 % CI: 1,484 – 10,092) вища, ніж у тих, які користуються дозованими аерозольними інгаляторами (MDI) через спейсер чи небулайзер (OR=1,719; 95 % CI: 1,377 – 7,849). Взаємозв'язок між біохімічними маркерами ендотеліальної дисфункції і формами випуску ІГК є різноспрямованим: зворотній зв'язок слабкої сили ( $r_{xy} = -0,223$ ) визначено між рівнем гомоцистеїну і використанням MDI через спейсер/небулайзер ( $p = 0,033$ ), рівнем VEGF і застосуванням DPI ( $r_{xy} = -0,156$ ,  $p = 0,138$ ) та MDI ( $r_{xy} = -0,110$ ,  $p = 0,298$ ); позитивний слабкої сили взаємозв'язок визначений між рівнем гомоцистеїну і використанням DPI ( $r_{xy} = +0,269$ ,  $p = 0,009$ ).

Встановлено, що застосування середніх (OR=1,169; 95 % CI: 1,161 – 2,24) та високих (OR=2,167; 95 % CI: 1,140 – 9,743) доз ІГК є факторами ризику щодо виникнення ускладнень проведеного лікування.

Лікування середніми і високими дозами ІГК асоціювалось з підвищенням вмісту гомоцистеїну понад 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л (OR=2,250; 95 % CI: 1,120 – 4,519 та OR 3,053; 95 % CI 2,297 – 31,366 відповідно). При застосуванні низьких та середніх доз ІГК рівень VEGF вірогідно (OR=1,385; 95 % CI: 1,117 – 4,602 та OR=2,462; 95 % CI: 1,200 – 30,275 відповідно) підвищується понад 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл.

Діти з БА, які не отримували БТ, мали вищі рівні показників ТАМХ та РІ на 3,48 % та 5,48 % відповідно, ніж діти, які лікувались базисними препаратами. При застосуванні ІГК пацієнти мали на 5,50–21,73 % вищі їх рівні, ніж хворі на БА, що були на монотерапії антагоністами лейкотрієнових рецепторів. Серед дітей з БА, які отримували комбіновану терапію, вищі на 10,20–30,95 % рівні показників ультрасонографії спостерігались у хворих, які лікувались ІГК у поєднанні з антагоністами лейкотрієнових рецепторів, порівняно з дітьми, які отримували комбінацію ІГК з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії.

Потовщення КІМ більше 0,9 мм (OR=1,157; 95 % CI: 1,080 – 4,777), зміни показників ТАВ (OR=1,493; 95 % CI: 1,138 – 4,140) та РІ (OR=1,128; 95 % CI: 1,083 – 3,328) вірогідно виникали при користуванні DPI. Встановлено, що застосування DPI у дітей з БА асоціюється зі змінами показників SD (OR=1,708; 95 % CI: 1,255 – 1,962), РІ (OR=1,128; 95 % CI: 1,083 – 3,328) та RI (OR=1,747; 95 % CI: 1,270 – 2,072).

Імовірність появи змін на ультрасонографії можуть провокувати будь-які дози ІГК: підвищення таких показників як ТАВ (OR=1,714; 95 % CI: 1,214 – 4,118) та РІ (OR =1,267; 95 % CI: 1,010 – 3,144) при застосуванні лише низьких доз ІГК та зміна ТАВ (OR=1,217; 95 % CI: 1,080 – 1,684), SD (OR=2,806; 95 % CI: 2,309 – 25,476) та RI (OR 1,041; 95 % CI 1,015 – 2,406) при використанні високих доз ІГК. Аналіз взаємозв'язку між біохімічними та ультрасонографічними маркерами ендотеліальної дисфункції показав, що існує достовірний слабкий різноспрямований зв'язок VEGF з показниками ТАМХ ( $r_{xy}=-0,276$  ( $p=0,008$ )), SD ( $r_{xy}=-0,196$  ( $p=0,001$ )) та РІ ( $r_{xy}=+0,207$  ( $p=0,048$ )). Також прослідковується помірний зворотній зв'язок рівня гомоцистеїну з показниками RI ( $r_{xy}=+0,322$ ,  $p=0,002$ ).

Потовщення КІМ у дітей з БА асоціювалось із зростанням вмісту гомоцистеїну понад 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л (OR=2,317; 95 % CI: 1,082 – 3,596) та VEGF більше 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл (OR=2,941; 95 % CI: 1,498 – 17,362) в сироватці крові. Також відмічено, що такі показники ультрасонографії плечової артерії як ТАМХ (OR 1,455; 95 % CI 1,179 – 2,944) та RI (OR=2,100; 95 % CI: 1,879 – 5,019) вірогідно змінюються при збільшенні вмісту VEGF понад 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл.

Для оцінки ефективності застосованої терапії, а саме покращення контролю над БА за рахунок зменшення виразності ендотеліальної дисфункції, були враховані як динаміка основних клінічних симптомів, так і відповідні зміни біохімічних та інструментальних показників.

Пацієнти з групи дослідження мали достовірно ( $p < 0,001$ ) кращу динаміку бронхообструктивного синдрому. Так, кількість дітей, хворих на БА, основної групи, які мали симптоми бронхообструкції, зменшилась на (80,01 – 96,31) % після отриманого лікування та відрізнялась на (50,84 – 79,14) % від кількості дітей групи порівняння з аналогічною симптоматикою. Контрольованість перебігу БА у дітей основної групи також покращилась, що проявлялось зменшенням кількості дітей, які мали нічні та денні симптоми, обмежену фізичну активність і необхідність застосування  $\beta_2$ -агоністів короткої дії на (17,32 – 55,65) %, ніж у дітей групи порівняння.

Вміст в сироватці крові загального IgE у дітей з БА, які лікувалися L-аргініном був на 47,14 % нижчий, ніж у хворих з групи порівняння і знизився після проведеного лікування у 4,31 рази.

Імовірність підвищення вмісту гомоцистеїну понад 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л після отриманого лікування у дітей з БА у хворих групи порівняння (OR=2,021; 95 % CI: 1,568 – 7,190) була вища, ніж у дітей основної групи (OR=1,087; 95 % CI: 0,479 – 2,464). Зростання вмісту VEGF більше 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл також було більш вираженим у дітей з БА групи порівняння (OR=1,429; 95 % CI: 1,193 – 2,192).

Пацієнти основної групи мали на 14,39 % більші значення  $ОФВ_1$ , ніж пацієнти групи порівняння. ПОШВ у дітей основної групи була на 15,09 % вища, ніж у хворих групи порівняння, так само як і співвідношення ФЖЄЛ/ $ОФВ_1$ , що було на 10,41 % менше у хворих групи порівняння.

Можливість потовщення КІМ понад 0,9 мм до лікування становила OR=1,803 (95 % CI: 1,084 – 1,336), що вище, ніж у пацієнтів після проведеної терапії. Щодо результатів у дітей з БА, які отримували БТ, то у хворих основної групи ризик потовщення КІМ був вірогідно менший (OR=0,760; 95 % CI: 0,369 – 1,563), ніж у дітей групи порівняння (OR=1,641; 95 % CI: 1,494 – 5,455).

Імовірність зміни показників TAMX і TAV до лікування у дітей з БА становила 1,915 (95 % CI: 1,479 – 10,934) та 1,897 (95 % CI: 1,416 – 4,273) відповідно. Ризик виникнення змін даних показників після отриманої терапії достовірно вищий у пацієнтів з групи порівняння (OR=1,549; 95 % CI: 1,140 – 2,003), ніж у хворих основної групи (OR=0,990; 95 % CI: 0,435 – 2,254). Індeksi SD та PI також достовірно відрізнялись у дітей з БА основної групи (OR=0,985; 95 % CI: 0,221 – 1,355 та OR=0,951; 95 % CI: 0,643 – 1,247 відповідно) від таких у хворих групи порівняння (OR=1,103; 95 % CI: 1,074 – 1,732 та OR=1,304; 95 % CI: 1,057 – 2,962 відповідно) після місячного курсу терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що БА є одним з найчастіших хронічних захворювань органів дихання у дітей, поширеність якої коливається в межах від 5 до 22%. Провідною патогенетичною рисою БА є хронічне запалення дихальних шляхів, на що спрямована базисна протизапальна терапія захворювання, проте й досі залишаються не з'ясованими питання ролі вазорегуляторних порушень

- функції ендотелію судин у патогенезі хвороби і впливу довготривалого використання базових протизапальних препаратів на функцію ендотелію та доцільність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції, що й стало метою проведеного дослідження.
2. Серед дітей з алергічною БА переважали пацієнти з неконтрольованим перебігом захворювання –  $(35,27 \pm 3,19) \%$ , що у 1,84 рази більше числа хворих з іншими варіантами контролю. При неконтрольованому перебігу БА вміст IgE був у 2,52 рази вищий порівняно із дітьми, які мали повний контроль захворювання, що підтверджує наявність алергічного процесу.
  3. Перебіг БА супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції із зростанням рівня прозапальних інтерлейкінів - 1 та - 6, гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові хворих, в 2,35-16,45 разів вище, порівняно із здоровими дітьми. Вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію у дітей з БА підтверджуються наявністю гіперсимпатикотонії і зростанням ультрасонографічних артеріальних маркерів (TKIM, TAMX, SD та PI) в 1,33-1,73 рази.
  4. Існує відповідність між зміною ультрасонографічних індексів у дітей з БА та вмістом гомоцистеїну і VEGF щодо розвитку ендотеліальної дисфункції, а саме при потовщенні KIM та зростанні TAV і SD відбувається збільшення рівня названих біохімічних маркерів на 13,09 % та 22,49 % відповідно. Окрім того, має місце достовірний взаємозв'язок між рівнем VEGF, гомоцистеїну та показниками TAMX, PI, RI ( $r_{xy} = -0,276-0,322$ ,  $p \leq 0,05$ ), між OFB<sub>1</sub> та VEGF і SD ( $r_{xy} = -0,183 - 0,444$ ,  $p = 0,030$ ).
  5. Проведення базисної фармакотерапії у дітей, хворих на БА, має ряд небажаних ефектів, серед яких орофарингеальний кандидоз, дисфонія, рефлексорний кашель і бронхоспазм, що мали місце у  $29,35 \pm 4,75 \%$  пацієнтів при застосуванні сухопорошкових дозованих інгаляторів і виникали в 1,40–1,75 рази частіше, ніж при користуванні іншими доставочними пристроями при тривалості терапії ІГК впродовж 1-5 років. Застосування високих доз ІГК супроводжувалось підвищенням вмісту гомоцистеїну в сироватці крові хворих на БА (OR=2,456; 95 % CI: 1,427 – 29,343), в той час, коли зростання рівня VEGF відбувалось вже при застосуванні низьких доз (OR=1,385; 95 % CI: 1,117 – 4,602). Наявність ендотеліальної дисфункції у дітей з БА за показниками ультрасонографії не має дозозалежного ефекту при використанні ІГК, а саме підвищення TAV (OR=1,714; 95 % CI: 1,214 – 4,118) та PI (OR=1,267; 95 % CI: 1,010 – 3,144) з'являється навіть при низьких дозах їх застосування.
  6. Фармакологічна корекція вазорегуляторних порушень функції судинного ендотелію місячним курсом лікування препаратом L-аргініну (тівортін аспарат) на фоні базисної терапії призводить до зменшення клінічних проявів бронхообструктивного синдрому (на 50,84 - 79,14%), зниження кількості нічних нападів, поліпшення фізичної активності дитини та необхідності застосування  $\beta_2$ -агоністів короткої дії (на 17,32–55,65%), зменшення вмісту в

сироватці крові загального IgE, інтерлейкінів-1 та - 6 (на 31,49-47,14%), гомоцистеїну і VEGF (на 26,48 - 36,03%) та ТКІМ сонної артерії (на 14,43%).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою швидшого досягнення і стійкої підтримки контролю над перебігом БА у дітей, окрім адекватної базисної терапії та елімінаційно-профілактичних заходів, доцільно враховувати наявність порушень вазорегуляторних можливостей судинного ендотелію, які визначаються комплексом інструментально-біохімічних параметрів, отриманих шляхом проведення кардіоінтервалографії, УЗД сонних та плечових артерій і визначенням вмісту в сироватці крові гомоцистеїну та судинного ендотеліального фактора росту. Про вазорегуляторні ендотеліальні порушення свідчать:

- індекс напруження, при проведенні кардіоінтервалографії, знаходиться на рівні 90–160 од, що свідчить про переважання тонуусу симпатичної нервової системи;
- про наявність ендотеліальної дисфункції свідчить потовщення КІМ більше 0,9 мм у дітей 12–17 років та більше 0,7 мм у дітей 6–11 років;
- зменшення індексів ТАМХ (нижче 17,74 см/с), SD (нижче 56,13) та зростання РІ (понад 8,18);
- підвищення вмісту гомоцистеїну сироватки крові понад 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л;
- зростання вмісту VEGF в сироватці крові понад 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл.

2. Задля попередження виникнення місцевих і системних ускладнень довготривалої базисної терапії ІГК рекомендовано застосування інгаляційних форм препаратів через спейсер/небулайзер, враховуючи значний (OR 5,143; 95 % СІ 2,302 - 11,490) ризик розвитку небажаних ефектів отриманої терапії ІГК у разі використання дозованих сухопорошкових інгаляторів. Це забезпечує доставку діючої речовини у нижні дихальні шляхи, усуваючи дію великих дисперсних часток у слизових оболонках ротової порожнини.

3. З метою корекції ендотеліальної дисфункції дітям, хворим на алергічну БА, поряд з базисною протизапальною терапією, доцільним є призначення препарату L-аргініну (тівортіну аспартату) у дозі 5 мл (1г) 3 рази на добу перорально, протягом 1 місяця, що забезпечує покращення перебігу та контролю над захворюванням.

### **СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дудник В.М. Клінічні особливості перебігу алергічної бронхіальної астми у дітей із різними рівнями контролю захворювання /В. М. Дудник, К. В. Хромих // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т.18, №2. – С. 50–54.(Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, збір матеріалу та його статистичну обробку, підготовку публікації до друку).

2. Хромих К.В. Клінічна характеристика дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму / К. В. Хромих // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2014. - №23. – С. 213–216.(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, аналіз отриманих даних та їх статистичну обробку, підготовку публікації до друку).
3. Дудник В.М. Стан судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму, оцінка його змін в залежності від рівня контролю та ступеня важкості / В. М. Дудник, К. В. Хромих// *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 14–18. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
4. Dudnyk V.M. Influence of the endothelial dysfunction on the ability to control allergic asthma in children / V.M. Dudnyk, K.V. Khromykh // *Curierul medical*. – 2014. – vol. 57. - № 6. – P. 24–28.(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, підготовку публікації до друку).
5. Dudnyk V.M. The role of asthma's basic therapy in the development of endothelial dysfunction in children / V. M. Dudnyk, K. V. Khromykh // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – 5 (2). – P. 45-52.(Дисертантом здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
6. Dudnyk V.M. Pharmacological correction efficiency of endothelial dysfunction in treatment of children with asthma / V. M. Dudnyk, K. V. Khromykh // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – № 5(3). – P. 199-206. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, підготовку публікації до друку).
7. Дудник В.М. Стан судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму / В. М. Дудник, К. В. Хромих // *Современная педиатрия*. – 2015. – Т.65, № 1. – С. 63–66.(Дисертантом здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
8. Дудник В.М. Порушення вазорегуляторної функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму/ В. М. Дудник, К. В. Хромих // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2015. - №24. – С. 24–27.(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, підготовку публікації до друку).
9. Пат. № 91647, Україна, МПК А61К31/00 Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у дітей хворих на алергічну бронхіальну астму / В. М. Дудник, К. В. Хромих; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201401702; заявл.21.02.2014; опубл. 10.07.2014, бюл. № 13 (Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних).
10. Хромих К.В. Епідеміологічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей / К. В. Хромих // *Мат. V між нар. наук.-практ. конференції молодих вчених з*

- міжнародною участю, 15–16 травня 2014р.: тези доп. – Вінниця, 2014.- С. 75–76. (Дисертантом особисто проведено підбір джерел літератури та їх ґрунтовний аналіз, підготовку публікації до друку).
11. Дудник В.М. Клініко–епідеміологічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей / В. М. Дудник, К. В. Хромих // Актуальні проблеми педіатрії : мат. X конгресу педіатрів України : тези доп. – Київ, 2014. – Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології (Додаток). - Т. 6/№1. - С. 26–27.(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
  12. Дудник В.М. Особенности клинического течения у детей, больных аллергической бронхиальной астмой, в зависимости от уровня контроля заболевания / В. М. Дудник, К. В. Хромих// Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания: VI конгресс педиатров стран СНГ, 9–10 октября 2014 г.: тезисы докл. – Минск, 2014. - С. 49. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
  13. Дудник В.М. Судинний ендотеліальний фактор росту як маркер ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму / В. М. Дудник, К. В. Хромих // Нове у медицині сучасного світу: Міжнародна наук.-практ. конф., 28–29 листопада 2014р.: тези доп. – Львів, 2014. - С. 102–104.(Дисертантом здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
  14. Хромих К.В. Зміни судинного ендотелію при алергічній бронхіальній астмі / К. В. Хромих // Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього: Міжнародна наук.-практ. конф., 12–13 грудня 2014р. : тези доп. – Дніпропетровськ, 2014. - С. 104–105. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, аналіз даних, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
  15. Хромих К.В. Ультрасонографічні маркери ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму / К. В. Хромих, Т. В. Потєєва, І. М. Корольова // Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини: Міжнародна наук.-практ. конф., 19–20 грудня 2014р.: тези доп. – Одеса, 2014. - С. 84–85. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
  16. Дудник В.М. Оцінка ролі базисної терапії в розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму / В. М. Дудник, К. В. Хромих // Рівень ефективності та необхідності впливу медичної науки на розвиток медичної практики: Міжнародна наук.-практ. конф., 6–7 березня 2015р.: тези доп. – Київ, 2015.- С. 90–92.(Дисертантом здійснено набір, аналіз, статистичну обробку матеріалу, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку)

## АНОТАЦІЯ

**Хромих К.В. Вазорегуляторна функція судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму, та фармакологічна корекція її порушень. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – «Педіатрія». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2015.

Дисертаційна робота присвячена вивченню вазорегуляторних порушень функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну БА, на підставі уточнення ролі гомоцистеїну, судинного ендотеліального фактору росту та базисної протизапальної терапії в патогенетичних механізмах їх формування. Доведено, що у дітей, хворих на алергічну БА, має місце порушення вазорегулюючої функції судинного ендотелію, що проявлялось у зростанні вмісту в сироватці крові гомоцистеїну та VEGF та зміною показників ультрасонографії сонних та плечових артерій, які напряму залежали від тяжкості та рівня контролю захворювання ( $p < 0,05$ ). На підставі аналізу лабораторних і інструментальних маркерів порушення функції судинного ендотелію та показників функції зовнішнього дихання встановлено тісний ( $p < 0,01$ ) взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією та вентиляційними порушеннями.

На підставі змін лабораторних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції визначено вплив базисної терапії на порушення функції судинного ендотелію. Доведено, що у дітей, які отримували інгаляційні глюкокортикоїди, достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше спостерігалось підвищення вмісту гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові, а також зміни ультрасонографічних показників, ніж у пацієнтів, які отримували антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Виникнення небажаних ефектів лікування інгаляційними глюкокортикоїдами мало дозозалежний ефект та залежало від доставочного пристрою.

З урахуванням результатів дослідження науково обґрунтовано і запропоновано корекцію вазорегуляторних порушень судинного ендотелію препаратом L-аргініну у дітей, хворих на алергічну БА, які отримували базисну терапію інгаляційними глюкокортикоїдами. Відзначено позитивну динаміку у дітей, які отримували L-аргінін, що підтверджено покращенням клінічної симптоматики та рівня контролю БА, зменшенням вмісту в сироватці крові гомоцистеїну та VEGF, нормалізацією величин ультрасонографічних показників, котрі достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від аналогічних параметрів у дітей, які не отримували L-аргінін.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, ендотеліальна дисфункція, лікування.

## АННОТАЦИЯ

**Хромых Е.В. Вазорегуляторная функция сосудистого эндотелия у детей, больных аллергической бронхиальной астмой, и фармакологическая коррекция их нарушений. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, 2015.

Диссертация посвящена изучению вазорегуляторных нарушений функции сосудистого эндотелия у детей, больных аллергической бронхиальной астмой (БА), на основе уточнения роли гомоцистеина, сосудистого эндотелиального фактора роста и базисной противовоспалительной терапии в патогенетических механизмах их формирования. Доказано, что у детей, больных аллергической БА, имеет место нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, что проявлялось возрастанием содержания в сыворотке крови гомоцистеина и VEGF, а также изменением показателей ультрасонографии сонных и плечевых артерий, которые напрямую зависели от тяжести и уровня контроля заболевания ( $p < 0,05$ ). Показано, что у детей, больных БА, наблюдался дисбаланс вегетативной регуляции, что проявлялось преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. С учетом лабораторных и инструментальных маркеров нарушения функции сосудистого эндотелия доказана тесная ( $p < 0,01$ ) взаимосвязь между параметрами дисфункции эндотелия и показателями функции внешнего дыхания.

На основании динамики лабораторных и инструментальных маркеров эндотелиальной дисфункции доказано влияние базисной терапии, особенно ингаляционными глюкокортикоидами, на нарушение функции сосудистого эндотелия эндотелиальной дисфункции. На фоне лечения ингаляционными глюкокортикоидами нежелательные побочные реакции наблюдались достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в сравнении с антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Повышение содержания гомоцистеина и сосудистого эндотелиального фактора роста в сыворотке крови, а также изменения величин ультрасонографических показателей, отражающих состояние и функцию сосудистого эндотелия, ассоциировались с приемом ингаляционных глюкокортикоидов как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. Развитие нежелательных эффектов лечения ингаляционными глюкокортикоидами было обусловлено как дозозависимым эффектом, так и вариантом доставочного устройства: при использовании дозированных сухопорошковых ингаляторов риск возникновения осложнений базисной терапии был достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

На основании результатов исследования научно обоснована и предложена коррекция вазорегуляторных нарушений сосудистого эндотелия препаратом L-аргинина у детей с аллергической БА, получавших базисную терапию ингаляционными глюкокортикоидами. Отмечена положительная динамика у детей, получавших L-аргинин, подтвержденная улучшением клинической симптоматики и уровня контроля БА, снижением содержания в сыворотке крови гомоцистеина и VEGF, нормализацией ультрасонографических показателей, достоверно отличавшихся от уровня аналогичных параметров у детей, не получавших L-аргинин.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, эндотелиальная дисфункция, лечение.

## ABSTRACT

**Khromykh K.V. Vasoregulating vascular endothelial function in children with allergic asthma and pharmacological correction of its disturbances. – The manuscript.**

Dissertation for a Candidate Degree of Medicine, specialty 14.01.10 - "Pediatrics." – Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa, 2015.

Dissertation is devoted to the study of vasoregulatory vascular endothelial function disorders in children with allergic asthma, by determination the role of homocysteine, vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic anti-inflammatory therapy in the pathogenic mechanisms of their formation. It's proved that in children with allergic asthma, has been a vasoregulating vascular endothelial function disturbances, which manifested itself in the growth of serum homocysteine and VEGF, but also by changes in ultrasonography of the carotid and brachial arteries, which are directly dependent on the severity and the level of the disease control. The relationship between the laboratory and instrumental markers of vascular endothelial function with lung function was established.

On the basis of changes in laboratory and instrumental markers of endothelial dysfunction has been found effects of anti-inflammatory therapy on vascular endothelial dysfunction. It is proved that in patients who received inhaled corticosteroids were significantly more frequently observed elevated levels of homocysteine and VEGF in serum and ultrasonographic changes than in patients treated with other therapies. The occurrence of side effects of the inhaled corticosteroids treatment had a dose-dependent effect and depended on the delivery device.

Based on these results was proposed correction of vasoregulatory vascular endothelial function disorders by L-arginine in children with allergic asthma treated with inhaled glucocorticoids. Noted the positive dynamics in the group of patients which treated with L-arginine (an improvement of the clinical picture and the control level, decrease of serum homocysteine and VEGF, normalization of ultrasonographic parameters), which was significantly different from the group of children who received standard treatment.

**Keywords:** bronchial asthma, children, endothelial dysfunction, treatment

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БА	– бронхіальна астма
БТ	– базисна протизапальна терапія
MDI	– дозований аерозольний інгалятор
DPI	– дозований сухопорошковий інгалятор
ІГК	– інгаляційні глюкокортикоїди
ІН	– індекс напруження
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за одну хвилину
ПОШВ	– пікова об'ємна швидкість видиху
ТКІМ	– товщина комплексу інтима – медіа
IgE	– імуноглобулін Е
OR	– відношення шансів
PI	– індекс пульсації
RI	– індекс периферичного супротиву
SD	– систоло–діастолічне співвідношення

- TAMX – усереднена по часу максимальна швидкість кровотоку  
TAV – усереднена по часу середня швидкість кровотоку  
VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту