

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВАСИЛЬЧЕНКО ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.248-053.2-018.74-002.18-07(043.3)

РОЛЬ СУДИННИХ ФАКТОРІВ ЗАПАЛЕННЯ, АДГЕЗІЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО  
СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ФОРМУВАННІ ТА ПРОГНОЗУВАННІ  
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**ОДИНЕЦЬ Юрій Васильович,**  
Харківський національний медичний університет  
МОЗ України, професор кафедри педіатрії № 2.

**Офіційні опоненти:** – доктор медичних наук, професор  
**БЕКЕТОВА Галина Володимирівна,**  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри  
дитячих і підліткових захворювань;

– доктор медичних наук, професор  
**БОЛЬБОТ Юрій Кононович,**  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
м. Дніпро, завідувач кафедри педіатрії №3 та неонатології.

Захист відбудеться «31» березня 2017 року о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, просп. Науки, 4).

Автореферат розісланий « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04,  
доктор медичних наук, професор

Т. В. Фролова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) є однією з актуальних проблем сучасної педіатрії та алергології дитячого віку (Большот Ю.К., 2014). За даними ВООЗ, близько 300 млн. людей у світі страждають на бронхіальну астму, а до 2025 року цей показник може становити 400 млн. (Чернышева О.Е., 2014; Baker K. et al., 2016). Зростання поширеності БА в усіх вікових групах, збільшення числа тяжких і резистентних до терапії форм хвороби, «дебют» захворювання в ранньому віці пояснює зацікавленість цією проблемою сучасної медичної спільноти (Геппе Н.А., 2012; Suruki R.Y. et al., 2016; Vijay K.T. et al., 2013). У світовому рейтингу БА є одним з топ-20 хронічних станів, а у віці 5-14 років вона є однією з топ-10 причин, що призводять до інвалідизації дітей. Смертність від БА дітей у усьому світі коливається в діапазоні від 0,0 до 0,7 на 100 000 осіб (Asher I., Pearce N., 2014). БА є найбільш поширеним хронічним захворюванням у дитячому віці (Shein S.L. et al., 2016; Suruki R.Y. et al., 2016). Загострення, пов'язані з астмою, призводять до частих та довготривалих госпіталізацій (Бекетова Г.В., Горячева І.П., 2016), а отже, і до значних витрат у галузі охорони здоров'я. Діти становлять одну третину всіх пов'язаних з астмою госпіталізацій (Suruki R.Y. et al., 2016). Відсутність бажаного контролю над перебігом цього захворювання свідчить про актуальні медичну, економічну, соціальну проблеми в галузі охорони здоров'я (Недельська С.М., Акулова О.Ю., 2013; Бекетова Г.В., Горячева І.П., 2016; Suruki R.Y. et al., 2016).

Учені всього світу намагаються отримати чіткі уявлення про механізм розвитку патологічного процесу при БА, що приводить до формування різних теорій і гіпотез. Однак на сьогодні немає чітких розумінь щодо патогенезу БА.

Особливий інтерес у вивченні механізмів формування запального процесу при БА становить функція ендотелію (Волкова О.А., 2011; Поляков В.В., Сенаторова А.С., 2012; Wannner A., Mendes E.S., 2010), а саме регуляції хемотаксичних, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне пошкодження (Попова А.А., 2010). Слід зазначити, що зміни, які виникають у серцево-судинній системі під час запалення, насамперед становлять собою складний механізм причиново-наслідкових і тісно пов'язаних між собою проявів патології. Запуском патологічного процесу може стати гіпоксемія, гіперкапнія, обструкція бронхів і пов'язаних з нею порушень вентиляції, патологічний вплив біологічно активних речовин, порушення реологічних властивостей крові та ін. (Ходюшина И.Н., Урясьев О. М., 2011).

Ендотелій судин бере участь у регуляції судинного тонуусу за рахунок вивільнення вазодилатуючих і вазоконстрикторних речовин (Wannner A., Mendes E. S., 2010), тобто формування ендотеліальної дисфункції призводить до розвитку вазоконстрикції, запалення та проліферації в судинній стінці (Rodriguez-Miguel P., Seigler N., 2016; Shaidakov E.V., Evlakhov V.I., 2016). Складний механізм, що спричиняє порушення функції ендотелію, може формувати патологічний ланцюг і сприяти зберіганню та прогресуванню подальших проявів запалення. Зауважимо, що визначення ролі цих механізмів у дітей при БА не знайшло належного обґрунтування. Зважаючи на це, питання діагностики стану

функції ендотелію та вплив його на перебіг БА в дітей потребує подальшого ретельного вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження виконано в межах НДР кафедр педіатрії Харківського національного медичного університету «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (номер державної реєстрації 0114U003393). Здобувачем здійснено аналіз літературних джерел за вказаною проблемою, узято участь у підборі хворих та забезпеченні їх обстеження, проведено формування груп дітей з бронхіальною астмою, виконано статистичний аналіз отриманих результатів.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей на підставі вивчення функціонального стану ендотелію судин і судинних факторів адгезії та запалення.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити особливості функції ендотелію судин за даними комплексу інтима-медіа та стану ендотелійзалежної дилатації плечової артерії в дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку хворих, тривалості перебігу, ступеня тяжкості захворювання.

2. Дослідити в динаміці захворювання вміст у сироватці крові молекул адгезії судинного ендотелію-1 (sVCAM-1) й оцінити їх роль у формуванні та прогресуванні бронхіальної астми в дітей.

3. Визначити наявність взаємозв'язків показників ендотеліальної дисфункції (ендотелійзалежної дилатації плечової артерії, комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, sVCAM, S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) з клініко-лабораторно-інструментальними даними дітей, хворих на бронхіальну астму.

4. Оцінити інформативність інструментальних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції як діагностично-прогностичних критеріїв перебігу бронхіальної астми в дітей.

5. Розробити діагностично-прогностичний алгоритм перебігу бронхіальної астми в дітей.

*Об'єкт дослідження* – бронхіальна астма в дітей.

*Предмет дослідження:* показники sVCAM-1, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>, S-нітрозотіолу, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії в дітей, хворих на бронхіальну астму.

*Методи дослідження:* клініко-анамнестичні, біохімічні, імуноферментні, спектрофотометричні, інструментальні, статистичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше отримано цілісне уявлення щодо порушення стану функції ендотелію судин у дітей з персистою БА, доповнено наукові дані про погіршення пружно-еластичних властивостей стінки судин за показниками ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та структурних порушень ендотелію, за даними товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА), у прямій залежності від тяжкості, тривалості та періоду захворювання. Установлено порушення функції ендотелію в періоді загострення вже при легкому перебігу захворювання і збереження ознак ендотеліальної дисфункції у дітей з тяжким перебігом БА навіть поза активністю

процесу, що свідчить про можливість формування більш стійких змін залежно від тяжкості перебігу та тривалості захворювання з поступовою втратою компенсаторних можливостей судинного русла.

Уперше створено та впроваджено спосіб прогнозування тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей на підставі оцінки функціонального стану ендотелію судин з визначенням стабільних метаболітів оксиду азоту (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>, S-нітрозотіолу), sVCAM-1 сироватки крові та оцінкою ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії.

Визначено залежність неадекватності судинних реакцій від балансу вазоактивних речовин, зокрема зниження в рази концентрацій метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у сироватці крові залежно від тяжкості захворювання з наявністю достовірних кореляційних зв'язків рівнів S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та відсотка приросту діаметра плечової артерії на 30 та 60 секундах, з посиленням сили цих зв'язків при зростанні тяжкості захворювання.

Доведено причетність експресії молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 до активації дисфункції ендотелію у дітей, хворих на БА, залежно від періоду, тривалості та тяжкості захворювання.

Отримано нові дані щодо взаємозв'язків рівня sVCAM-1 з показниками ендотелійзалежної вазодилатації, КІМ ЗСА, метаболітів оксиду азоту, Ig E сироватки крові, функції зовнішнього дихання, зокрема OFV1, МОШ50, МОШ75 та лейкоцитами й нейтрофілами периферичної крові. Уперше визначено залежність ступеня прояву бронхообструктивного синдрому від функціонального стану ендотелію судин та виразності експресії молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1.

Доведено, що ступінь виразності ендотеліальної дисфункції та підвищення вмісту sVCAM-1 у сироватці крові відображає тяжкість запального процесу; прогресуючі зміни цих показників свідчать про прогностично несприятливий перебіг БА в дітей.

Уперше розроблено математичну модель прогнозування формування важкого перебігу бронхіальної астми в дітей на підставі визначення sVCAM-1, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сироватки крові з урахуванням показників товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає в обґрунтованому поясненні порушень функції ендотелію судин у механізмах розвитку й прогресування БА в дітей та доцільності використання інструментальних і лабораторних методів визначення ендотеліальної дисфункції у взаємозв'язку з рівнем експресії судинної молекули міжклітинної адгезії-1 у сироватці крові та станом імунологічної системи й функції зовнішнього дихання для прогнозування тяжкості та перебігу захворювання.

Визначення товщини КІМ ЗСА, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, вмісту метаболітів оксиду азоту та sVCAM-1 у сироватці крові підвищує якість прогнозу несприятливого перебігу та прогресування БА в дітей.

Оцінка ендотелійзалежної вазодилатації за даними ультразвукового дослідження дає змогу безінвазивно спростити й прискорити діагностику порушень ендотеліальної функції в дітей, хворих на БА.

Запропоновано науково обгрунтований прогностичний алгоритм, використання якого дасть лікарю-педіатру змогу поліпшити якість прогнозування формування тяжкого перебігу БА в дітей.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16», КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Дорожньої дитячої клінічної лікарні ДП «Одеська залізниця», КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, комунальної міської дитячої клінічної лікарні м. Львова, КУ «б-міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем виконано клінічний етап роботи (відбір і динамічне спостереження хворих, аналіз лабораторних та інструментальних досліджень). Сформовано комп'ютерну базу даних, проведено аналіз даних та їх статистичну обробку, сформульовано наукові висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи представлено на Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (ХМАПО, м. Харків, 27 листопада 2014 р.), Міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (м. Харків, ХНМУ, 20 січня 2015 р., 20 січня 2016 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (м. Одеса, 23-24 січня 2015 р.), Українській науково-практичній конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (м. Харків, 20 березня 2015 р., 18 березня 2016 р.), 7<sup>th</sup> International Student Medical Congress in Kosice (м. Кошице, 24-26 червня 2015 р.), Міжвузівській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії» (м. Харків, 12-13 жовтня 2015 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 20 листопада 2015 р.), I Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (м. Харків, 16 березня 2016 р.), 12<sup>th</sup> Warsaw International Medical Congress (м. Варшава, 12-15 травня 2016 р.), 15<sup>th</sup> International Congress on Pediatric Pulmonology (м. Неаполь, 23-26 червня 2016 р.).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові праці серед яких 5 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України (з них 1 одноосібна), 1 стаття опублікована в міжнародному фаховому виданні, 18 тез в матеріалах наукових конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 179 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 19 рисунками, 50 таблицями. Перелік використаної літератури містить 193 джерела (98 – кирилицею та 95 – латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Для вирішення поставлених мети та завдань дослідження впродовж 2013-2016 рр. проведено обстеження 91 дитини з бронхіальною астмою (50 хлопців та 41 дівчина) в періоди загострення та ремісії, віком від 6 до 17 років. Діагноз встановлювали з урахуванням вимог, регламентованих відповідним протоколом з БА (наказ № 868 МОЗ України від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі»), а також рекомендацій GINA. До групи контролю увійшло 15 практично здорових дітей, порівнянних за віком та статтю. Усіх хворих залежно від тяжкості захворювання розподілено на 3 групи: до 1-ої групи увійшли діти з легким персистуючим перебігом БА (n=40), до 2-ої групи – із середньотяжким перебігом (n=34), до 3-ої групи – з тяжким перебігом захворювання (n=17). Обстеження дітей, хворих на БА, включало результати клініко-анамнестичних даних, проведення лабораторних (загальноклінічних і біохімічних) та інструментальних досліджень.

Імунологічні обстеження включали визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівнів Ig A, Ig M, Ig G сироватки крові методом G. Mancini et al. (1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Россия), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – за методом V. Haskova et al. у модифікації Ю.А. Гриневича й А.Н. Алфьорова (1978), показників фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) – за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати й перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту – за Стюартом (1975) у модифікації Б.С. Нагоева (1983), рівень мієлопероксидази (МП) – за Грехемом Кнолем (1974), лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) – за М.Г. Шубичем (1974). Рівень загального Ig E у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору «ИФА-общий Ig E» (Россия). Визначення розчинної судинної молекули міжклітинної адгезії-1 у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human sVCAM-1 Platinum ELISA (BMS 232, Австрія). Концентрацію стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та S-нітрозотіолу) визначали спектрофотометричним методом у модифікації О.М. Ковальнової, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач (2007) за допомогою реактиву Гриса із сульфаніловою кислотою та 1-нафтоламіном.

Оцінку функції зовнішнього дихання проводили за методом комп'ютерної пневмотахографії на апараті «Custo-Vit» (Німеччина). Отримані результати розраховували з урахуванням антропометричних показників.

Оцінювали товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії дуплексним скануванням з використанням стандартної УЗ-системи на апараті ULTIMA PA фірми «РАДМІР» (м. Харків), оснащеної ультразвуковим лінійним датчиком з частотою 7 МГц, вбудованим блоком ЕКГ і програмним забезпеченням

для судинних досліджень. Вимірювання товщини КІМ здійснювали за стандартною методикою (P. Pignoli, 1986).

Для оцінки ендотеліальної функції застосовували найпоширеніший неінвазивний метод визначення ендотелійзалежної дилатації плечової артерії (ПА) за методикою D. Celermajer та співавт. (1992), використовуючи лінійні датчики з частотою 7-8 МГц, що дало змогу оцінити діаметр плечової артерії з точністю до 0,1-0,2 мм. Швидкість кровотоку вимірювали доплерівським методом одним лінійним датчиком. Ураховуючи діаметр артерії, за допомогою відповідних формул, визначали об'ємні показники кровотоку та швидкості кровотоку (RI – індекс периферичного опору, або індекс резистивності; PI – пульсаційний індекс, або індекс пульсації; SD – систолодіастолічне співвідношення).

Згідно з протоколами № 1 від 14.01.2014 р. та № 6 від 01.06.2016 р. засідань комісії з біоетики Харківського національного медичного університету представлене дослідження відповідає етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях.

Проведено статистичний аналіз даних з використанням статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS”. Для вибірок з розподілом, що не відповідають закону Гаусса, визначали медіану (Me), інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). При зіставленні показників, які характеризувалися порівнянням понад 2 точок, застосовували дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса (KW), а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (при  $\hat{p}=p/k$ , де k – кількість парних порівнянь). При порівнянні декількох груп із загальним контролем поправку Бонферроні обчислювали за формулою  $\hat{p}'=p/m-1$ , де m – кількість груп у дослідженні. Для порівняння двох незалежних вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW), а двох залежних вибірок використовували непараметричний критерій Вілкоксона (T). Оцінку зв'язку між рядами кількісних показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r), а для визначення зв'язку між якісними характеристиками – критерій  $\chi^2$  Пірсона. Здійснювали аналіз формування відносного ризику (RR) виникнення події, визначено 95% інтервал надійності. Інтерпретацію отриманих значень статистичних критеріїв проводили відповідно до рекомендацій Rea & Parker. Для побудови функціональної залежності між числовими змінними було використано процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із регресивної моделі з подальшою оцінкою коефіцієнта множинної кореляції (R, що характеризує тісноту лінійного зв'язку між залежною та всіма незалежними змінними) та коефіцієнта детермінації ( $R^2$ , що численно виражає частку варіації залежної змінної, яку можна пояснити за допомогою рівняння регресії). Для оцінки факторів впливу на якісну бінарну змінну виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу. Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC). Результати вважалися статистично значущими при  $p<0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз вікових особливостей вказує на переважання дітей молодшого та старшого шкільного віку (90,1 ±3,13%,



Серед обстежених переважали діти з atopічною формою захворювання ( $75,8 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), яку реєстрували в основному серед хворих 1-ї та 2-ї груп ( $p < 0,001$  та  $p < 0,001$  відповідно), тоді як серед дітей 3-ї групи переважали хворі на змішану форму БА ( $p = 0,0018$ ). Установлений зв'язок між тяжкістю перебігу та змішаною формою захворювання ( $\chi^2 = 31,188$ ,  $p < 0,01$ ) може бути не тільки пов'язаний з порушенням певної ланки в імунній системі, а й обумовлений патологічним процесом із залученням як клітинного, так і гуморального ланцюгів та дією змішаних чинників (atopічних, інфекційних та ін.) на формування запального процесу.

При оцінці функціонального стану ендотелію судин у періоді загострення встановлено статистично значуще зниження відсотка приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. (у дітей 1-ї групи – у 2,8 раза нижче від показника обстежених групи контролю, у дітей 2-ї групи – у 3,2 раза, у пацієнтів 3-ї групи – у 3,3 раза) і на 60 сек. після оклюзії (у хворих 1-ї групи – у 3,3 раза нижче від значення дітей групи контролю, у пацієнтів 2-ї групи – у 2,9 раза, у дітей 3-ї групи – у 4,2 раза;  $p < 0,001$ ), що вказує на погіршення вазодилатуючих властивостей судин. Результати дисперсійного аналізу Краскла-Уолліса статистичних характеристик показників ендотелійзалежної вазодилатації ПА показав, що Н-критерій за обома параметрами високо значущий ( $H = 47,87$ ;  $p < 0,001$  та  $H = 43,20$ ;  $p < 0,001$  відповідно). Це дає змогу стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп вірогідно відрізняються між собою, а на рівень параметрів, які досліджувалися, впливає належність пацієнта до тієї чи тієї групи. Найбільш виражені зміни ( $p < 0,001$ ) встановлено в пацієнтів з тяжкою формою астми (зниження % приросту діаметра ПА на 76,2% від прийнятих нормативів). При проведенні попарного порівняння не встановлено достовірних відмінностей відсотка приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. між показниками дітей 2-ї та 3-ї груп ( $p_{2-3} = 0,4744$ ) та % приросту діаметра плечової артерії на 60 сек. між показниками дітей 1-ї і 2-ї груп ( $p_{1-2} = 0,5653$ ), що відображає наявність істотних змін функції ендотелію судини вже при легкій формі астми, а також можливе формування більш стійких змін при середньотяжкому перебігу та поступово призводить до втрати компенсаторних можливостей судинного русла.

Неадекватність судинних реакцій обумовлюється невідповідністю в балансі вазоактивних речовин, а саме зниженням дилатуючих субстанцій. Це підтверджується і виявленим достовірним зниженням у періоді загострення ( $p < 0,001$ ) концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, зокрема S-нітрозотіола (у дітей 1-ї групи відзначено зниження (0,18 (0,16; 0,22) ммоль/л) показника у 1,8 раза, у хворих 2-ї групи – у 2,4 раза (0,14 (0,12; 0,16) ммоль/л), у пацієнтів 3-ї групи – у 3,0 рази (0,11 (0,07; 0,12) ммоль/л) від показників дітей групи контролю (0,33 (0,27; 0,38) ммоль/л)) та NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> (у пацієнтів 1-ї групи – у 1,6 (26,02 (21,14; 30,10) мкмоль/л) раза, у хворих 2-ї групи зафіксовано в 1,9 раза (21,31 (18,36; 27,14) мкмоль/л), а в дітей 3-ї групи – у 2,2 раза (18,82 (14,53; 23,28) мкмоль/л) нижчі показники, ніж значення дітей групи контролю (41,19 (38,22; 43,23) мкмоль/л)). Порівняльний дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса статистичних характеристик рівнів метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу та

NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сироватки крові) констатував наявність вірогідних групових відмінностей (H=55,99; p<0,001 та H=44,01; p<0,001 відповідно), оскільки за цими показниками Н-критерій є статистично значущий. Найбільш суттєве зниження рівнів цих показників зафіксовано в пацієнтів 3-ї групи (p<sub>1-3</sub>= 0,0000; p<sub>2-3</sub>= 0,0002), що опосередковано може вказувати на активність запального процесу в стінці судини та значне порушення функції ендотелію.

Прогресування погіршення дилатуючих властивостей судин супроводжується зниженням рівнів метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, що підтверджується достовірними прямими кореляційними зв'язками між цими показниками в періоді загострення (у дітей 1-ї та 2-ї груп зазначено кореляційні зв'язки рівня S-нітрозотіолу та % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. (r<sub>xy</sub>=+0,6), S-нітрозотіолу та % приросту діаметра плечової артерії на 60 сек. (r<sub>xy</sub>=+0,6) і зростання сили зв'язку у хворих 3-ї групи (r<sub>xy</sub>=+0,8); рівня NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. (r<sub>xy</sub>=+0,4), рівня NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та % приросту діаметра плечової артерії на 60 сек. (r<sub>xy</sub>=+0,4) у дітей 1-ї та 2-ї груп, а також посиленням цих зв'язків у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (r<sub>xy</sub>=+0,7); p<0,05).

Разом із погіршенням пружно-еластичних властивостей стінки судини встановлено і структурні порушення ендотелію, а саме визначено достовірне потовщення КІМ ЗСА у дітей 1-ї (0,9 (0,8; 1,0) мм), 2-ї (1,0 (0,9; 1,2) мм) та 3-ї груп (1,2 (1,1; 1,3) мм) в періоді загострення (у 1,5 раза, 1,6 раза та у 2,0 раза відповідно, перевищуючи показники дітей групи контролю (0,6 (0,5; 0,7) мм)) та збереження цих змін у періоді ремісії (у хворих 1-ї групи – перевищення нормативів у 1,3 раза (0,8 (0,8; 0,9) мм), у дітей 2-ї групи – у 1,6 раза (1,0 (0,8; 1,1) мм) й у пацієнтів 3-ї групи – у 1,8 раза (1,1 (1,1; 1,2) мм), (p<0,001). Множинний порівняльний аналіз структурного показника ендотелію показав, що критерій Н є високо значущим (H=49,37, p<0,001), тобто статистичні характеристики вказаного параметру відрізняються між собою в різних групах. Найбільш виражені зміни констатовано в пацієнтів з тяжким перебігом БА, що підтверджується проведеним попарним порівнянням (p<sub>1-3</sub><0,001; p<sub>2-3</sub>= 0,0055).

Отже, у всіх дітей, хворих на БА, наявні ознаки ендотеліальної дисфункції в періоді загострення вже при легкому перебігу захворювання. У періоді ремісії зафіксовано достовірне покращення значень практично всіх показників (p<0,05), крім % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. у дітей з тяжким перебігом (p>0,05). Тобто в цієї групи дітей навіть поза активністю процесу зберігаються ознаки порушення функції ендотелію. Це може бути несприятливою ознакою перебігу патологічного процесу.

Ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить не тільки від тяжкості перебігу, але й від тривалості захворювання. Підставою для такого твердження є наявність достовірних кореляційних зв'язків між тривалістю захворювання та показниками функції ендотелію в періоді загострення (з товщиною КІМ ЗСА (r<sub>xy</sub>=+0,4), з показником ендотеліозалежної дилатації ПА (r<sub>xy</sub>=-0,3), з метаболітами оксиду азоту (r<sub>xy</sub>=-0,4)) та збереження цих зв'язків у періоді ремісії (збереження на такому ж рівні з товщиною КІМ ЗСА (r<sub>xy</sub>=+0,4), та з показником ендотеліозалежної







кореляційні зв'язки між ними: чим вищими є рівні sVCAM-1 у сироватці крові, тим гірші показники ФЗД, особливо найбільш характерні для БА – ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>. Це є доказом причетності судинної молекули адгезії до запального процесу та порушення функції зовнішнього дихання при БА.

Крім зазначеного, на особливу увагу заслуговує наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків ЧД ( $r_{xy}=+0,5$ ,  $p<0,05$ ) та ЧСС ( $r_{xy}=+0,3$ ,  $p<0,05$ ) і концентрації sVCAM-1 у сироватці крові, що може вказувати на участь даного цитокіну в формуванні хронічного запалення та, як наслідок, порушення газообміну.

Можна стверджувати, що підвищення рівня sVCAM-1 сироватки крові є несприятливим фактором у прогресуванні перебігу БА, оскільки ризик виникнення саме тяжкої форми захворювання в дітей майже у 25 разів вищий при значеннях sVCAM-1 у сироватки крові від 1400 нг/мл і більше (RR=24,98 ДІ: 8,035-77,668,  $p<0,01$ ; Se =82%, Sp =97%).

До формування тяжкого перебігу БА причетна значна кількість чинників, що можуть характеризуватися різною діагностичною цінністю. Для виявлення найбільш значущих клініко-біохімічних показників, які і визначають високий ризик несприятливого перебігу захворювання, проведено процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних. У результаті було одержано математичні моделі, які продемонстрували, що під час загострення БА функціональний стан ендотелію судин залежить як від рівня елементів самого компонента, так і від рівнів показників запалення (лейкоцити, нейтрофіли, ЦК), рівня атопії (IgE), основних параметрів ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>) та тривалості захворювання ( $p<0,001$ ). Привертає до себе увагу наявність вірогідного функціонального зв'язку між рівнем sVCAM-1 і параметрами ФЗД, які відображають обструктивні порушення вентиляції. Цей факт вказує на те, що гіпоксичний стимул є одним з провідних тригерів у експресії sVCAM-1 та формуванні ендотеліальної дисфункції. У періоді загострення БА реєструються тісні зв'язки між значеннями ФЗД (ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>) та рівнями практично всіх показників функції ендотелію, що вивчалися ( $p<0,001$ ). Зниження вазодилатуючих речовин та погіршення тону судин залежить також від рівня сенсibiliзації організму (рівня атопії). Установлено, що провідну роль у формуванні порушень ФЗД, а відповідно і тяжкості перебігу БА в дітей відіграє ступінь ендотеліальної дисфункції, а саме підвищення рівня sVCAM-1, що сприяє адгезії на ендотелії судин клітин запалення, тобто відбувається пошкодження ендотелію, а отже, і знижується синтез вазодилатуючих речовин та погіршується тонус судин. Стосовно зазначених функціональних зв'язків у періоді ремісії відзначили, що ступінь прояву ендотеліальної дисфункції значною мірою залежить від концентрації судинної молекули міжклітинної адгезії-1, запальних складників (клітин запалення крові, показників фагоцитозу) і від тривалості захворювання; зберігаються тісні зв'язки показників функції ендотелію та параметрів ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub> ( $p<0,001$ ). Тобто запальний процес продовжується як в ендотелії судин, так і в організмі в цілому.

Отже, формування та прогресування запального процесу в дітей при БА нерозривно пов'язане з формуванням ендотеліальної дисфункції за рахунок

дисбалансу вазоактивних факторів, змін еластичних властивостей судин і структурних порушень ендотелію, які носять стійкий характер. Стан функції судинного ендотелію погіршується під час наростання тяжкості захворювання. Особливу роль у зазначеному процесі відіграє молекула міжклітинної адгезії, яка може бути діагностичним маркером активності та прогресування запального процесу бронхолегеневої системи.

Отримані результати свідчать про те, що патогенетичні механізми формування запального процесу причетні до запалення та функціональних змін не тільки в бронхах, а й у мікроциркуляторному руслі, а виразність їх залежить від тривалості, тяжкості захворювання. Відзначено, що товщина КІМ ЗСА і показники ендотеліозалежної вадодилатації ПА можуть використовуватися як критерії тяжкості і тривалості захворювання. У механізмах формування ендотеліальної дисфункції та розвитку захворювання безсумнівний внесок здійснює sVCAM-1, про що свідчить значне збільшення рівнів цього показника і наявність зв'язків його з тривалістю і тяжкістю процесу. Ці зміни дають змогу розуміти sVCAM-1 не тільки як важливу патогенетичну ланку, а і як прогностичний фактор, який зав'язує пульмонологічний і кардіальний ланцюги, формуючи залучення в процес як органи дихання, так і серцево-судинну систему.

Для того щоб з'ясувати, які фактори слід обов'язково враховувати під час прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де відповідно бінарною залежною змінною було обрано формування тяжкого перебігу БА (1) і відсутність формування тяжкого перебігу БА (0). За незалежні змінні обрано як кількісні, так і якісні ознаки. Кожну якісну ознаку було закодовано як «1», якщо в дитини наявна ця ознака, або як «0», якщо цієї ознаки не було встановлено.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100\%$$

де P – ймовірність прогнозованої події,  $z = 0,633 + (0,359 \times \text{обтяжений сімейний алергоанамнез}) + (0,00063 \times \text{sVCAM-1}) + (0,477 \times \text{товщину КІМ ЗСА}) + (0,0147 \times \text{NO}_2 + \text{NO}_3)$ , e – математична константа 2,72 – сприяє ранньому і надійному прогнозуванню перебігу бронхіальної астми в дітей. Загалом правильно було розпізнано 64 випадків з 74, що становить 86,4%.

Установлено фактори, які слід обов'язково враховувати під час прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми, а саме: обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні sVCAM-1 та NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сироватки крові, товщину КІМ ЗСА. З використанням зазначених критеріїв створено алгоритм прогнозу БА, що сприяє ранньому та надійному прогнозуванню перебігу бронхіальної астми в дітей.

## ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення з подальшим вирішенням актуального завдання сучасної педіатрії, а саме: розроблено заходи, спрямовані на оптимізацію діагностики й удосконалення прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей на підставі комплексної оцінки змін факторів судинної міжклітинної адгезії запалення sVCAM-1 та ендотеліальної функції судин у їх взаємозв'язку, розроблено діагностично-прогностичний алгоритм перебігу бронхіальної астми.

2. До особливостей функції ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму можна віднести суттєве зниження показників вазодилатуючих властивостей судин, ступінь якого статистично значущо знижено у 2,8 раза при легкому, у 3,2 раза – при середньотяжкому та в 3,3 раза – при тяжкому перебігу БА на 30 сек. після оклюзії ПА та в 3,3, 2,9 і в 4,2 раза відповідно на 60 сек. після оклюзії від прийнятих нормативів ( $p < 0,001$ ) при відсутності залежності від віку хворих. Одночасно реєструються і структурні зміни ендотелію, підтверджені потовщенням КІМ ЗСА в 1,5, 1,6 та в 2,0 раза в періоді загострення при легкому, середньотяжкому та тяжкому персистуючому перебігу БА відповідно ( $p < 0,001$ ), що перевищує нормативи дітей групи контролю, і збереження цих змін у періоді ремісії залежно від активності, тяжкості, тривалості процесу та ступеня порушення функції зовнішнього дихання як несприятливої ознаки перебігу захворювання.

3. Підвищення рівнів молекули міжклітинної адгезії у сироватці крові, ступінь експресії котрої знаходиться в прямій залежності від тяжкості та тривалості захворювання, є несприятливим фактором прогресування перебігу бронхіальної астми з ризиком у 25 разів вищого розвитку тяжкої форми захворювання в дітей з високим (1400,00 нг/мл і більше) рівнем sVCAM-1 (RR=24,98 ДІ; 8,035-77,668,  $p < 0,01$ ) Se =82%, Sp =97%.

4. Наявність численних і тісних взаємозв'язків інструментальних показників (ендотелійзалежної дилатації плечової артерії та товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії), біохімічних маркерів (метаболітів оксиду азоту) ендотеліальної дисфункції, рівнів молекули міжклітинної адгезії судинного ендотелію-1 з тяжкістю бронхообструктивного синдрому, параметрами функції зовнішнього дихання, гострої фази запалення, фагоцитарної, клітинної та гуморальної ланок імунітету вказує на причетність дисфункції ендотелію судин та експресії sVCAM-1 до формування запалення, його інтенсивності й особливостей перебігу та дає змогу використовувати їх як діагностично-прогностичні критерії перебігу бронхіальної астми в дітей.

5. Достовірне зниження концентрації метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у сироватці крові в періоді загострення залежно від тяжкості захворювання супроводжується зниженням % приросту діаметра ПА на 30 сек. та 60 сек., виразність якого чітко збільшується при прогресуванні тяжкості перебігу БА, відображаючи взаємозв'язки погіршення дилатуючих властивостей судин зі зниженням рівнів метаболітів оксиду азоту ( $p < 0,01$ ).

6. До критеріїв, які слід враховувати при прогнозуванні перебігу бронхіальної астми в дітей, належать обтяжений сімейний алергоanamнез, рівні молекули міжклітинної адгезії (sVCAM-1), біохімічних маркерів (метаболітів оксиду азоту)

ендотеліальної дисфункції в сироватці крові, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, визначення яких у математичній моделі прогнозу перебігу бронхіальної астми сприяє ранньому та надійному прогнозу формування важкого перебігу захворювання.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей рекомендовано використовувати неінвазивний метод визначення функціонального стану судин: при значеннях % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. та 60 сек. нижче 6,66 % після оклюзії, товщини КІМ ЗСА більше 1,1 мм можна говорити про високий ризик формування важкого перебігу захворювання.

2. Для покращення ефективності прогнозування рекомендовано визначати ступінь експресії sVCAM-1 в сироватці крові, при значеннях якої 1400,00 нг/мл і більше ризик розвитку несприятливого перебігу бронхіальної астми в дітей в 25 разів вищий.

3. Для прогнозування формування важкого перебігу бронхіальної астми в дітей рекомендовано використання розробленого алгоритму з урахування таких чинників, як обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні sVCAM-1, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> в сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, що значно поліпшує діагностичний процес. Рівень прогнозу формування важкого перебігу бронхіальної астми в дітей має становити не менше 75%.

### **ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Васильченко Ю.В. Підвищення ефективності прогнозування перебігу бронхіальної астми в дітей на підставі вивчення функціонального стану ендотелію судин // Ю.В. Одинець, Ю.В. Васильченко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 1. – С. 58-60. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував статтю до друку).*

2. Васильченко Ю.В. Механізми формування ендотеліальної дисфункції у дітей з бронхіальною астмою / Ю.В. Васильченко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, № 4 (52). – С. 42-46.

3. Васильченко Ю.В. Диагностическая и прогностическая значимость сосудистой молекулы межклеточной адгезии-1 (sVCAM-1) у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2 (70). – С. 51-54. *(Здобувач виконав літературний пошук, здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).*

4. Васильченко Ю.В. Клиническое значение метаболитов оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4 (56). – С. 65-68. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував статтю до друку).*

5. Yu.V. Vasylychenko The role of vascular intercellular adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in inflammation development accompanying bronchial asthma in children / Yu.V. Odynets, Yu.V. Vasylychenko // *Inter Collegas*. – 2016. – Vol. 3, №. 2. – P. 87-91. *(Здобувач виконав літературний пошук, здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).*

6. Васильченко Ю.В. Роль метаболитов оксида азота в формуванні ендотеліальної дисфункції у дітей з персистируючою бронхіальною астмою / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // *Здоровье ребенка*. – 2016. – №. 6 (74). – С. 38-42. *(Здобувач виконав літературний пошук, здійснив клінічне обстеження хворих, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив результати, підготував статтю до друку).*

7. Васильченко Ю.В. Физическое развитие и качество жизни детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко, Н.П. Алексеева, М.К. Бирюкова // *Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22-23 жовтня 2014 р.* – Харків, 2014. – С. 57-58. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

8. Васильченко Ю.В. Функциональное состояние эндотелия сосудов при бронхиальной астме у детей / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко, Н.П. Алексеева, М.К. Бирюкова // *Актуальные вопросы физиологии, патологии и организации медицинского обеспечения детей школьного возраста и подростков: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22-23 жовтня 2014 р.* – Харків, 2014. – С. 59. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

9. Васильченко Ю.В. Состояние эндотелия сосудов у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // *Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю, 27 листопада 2014 р.* – Харків, 2014. – С. 81. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

10. Васильченко Ю.В. Оценка состояния эндотелия сосудов у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // *Медицина третьего тысячелетия: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 20 січня 2015 р.* – Харків, 2015. – С. 205-206. *(Здобувач виконав дослідження, провів статистичну обробку й аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

11. Васильченко Ю.В. Эндотелиальная дисфункция у детей при бронхиальной астме / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // *Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави: збірник тез наукових робіт міжнародної науково-практичної конференції, 23-24 січня 2015 р.* – Одеса, 2015. – С. 19-21. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз результатів, підготував тези до друку).*

12. Васильченко Ю.В. Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции у детей, больных бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко //

Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, "Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією", присвяченій 210-й річниці Харківського національного медичного університету, 20 березня 2015 р. – Харків, 2015. – С. 115-116. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

13. Васильченко Ю.В. Прогнозирование тяжести течения бронхиальной астмы у детей / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // Вопросы современной медицинской науки: материалы научной конференции студентов-медиков с международным участием, 3-4 апреля 2015 г. – Самарканд, 2015. – С. 158-159. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

14. Васильченко Ю.В. Функциональное состояние эндотелия сосудов как маркер тяжести бронхиальной астмы у детей / Ю.В. Васильченко // Новини і перспективи медичної науки: матеріали XV конференції студентів та молодих вчених, 15-17 квітня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. – С. 74.

15. Васильченко Ю.В. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме у детей / Ю.В. Васильченко // Актуальные проблемы современной медицины и фармации: материалы 69-й научно -практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 15-17 апреля 2015 г. – Минск, 2015 – С. 6.

16. Vasylchenko Yu.V. Endothelial dysfunction as a marker of the bronchial asthma in children / Yu.V. Odynets, Yu.V. Vasylchenko // Folia Medica Cassoviensia, Tomus 70, N 1, Suppl. 1, 2015.- P. 166-167. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

17. Васильченко Ю.В. Сосудистая молекула адгезии эндотелия-1 как ранний маркер тяжести течения бронхиальной астмы у детей / Ю.В. Васильченко // Актуальні проблеми експериментальної та клінічної біохімії: матеріали 3-ї Міжвузівської науково-практичної конференції, 12-13 жовтня 2015 р. – Харків, 2015. – С. 23.

18. Васильченко Ю.В. Сосудистая молекула адгезии эндотелия-1 как ранний маркер диагностики эндотелиальной дисфункции у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Васильченко // Медицина третього тисячоліття: збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, 20 січня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 246.

19. Васильченко Ю.В. Влияние оксида азота на состояние судинной стенки у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Васильченко // Проблеми сьогодення в педіатрії: матеріали I науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю, 16 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 7.

20. Васильченко Ю.В. Показатели функции эндотелия у детей с среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой / Ю.В. Одинец, Ю.В. Васильченко // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 103-104. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

21. Vasylychenko Yu.V. Endothelial function status in children with bronchial asthma in exacerbation and remission / Yu.V. Odynets, Yu.V. Vasylychenko // 12th Warsaw International Medical Congress for young scientists, 12-15 May 2016. – Warsaw, 2016. – P. 281-282. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

22. Yu.V. Vasylychenko The role of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in the formation of the inflammatory process in children with bronchial asthma / Yu.V. Odynets, Yu.V. Vasylychenko, A.I. Semerenko, M.V. Kucherenko // 15th International Congress on Pediatric Pulmonology, 23-26 June 2016. – Naples, 2016. – P. 60. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

23. Yu.V. Vasylychenko Interrelationship of endothelial function parameters in children with bronchial asthma / N.I. Makieeva, Yu.V. Vasylychenko, M.K. Virukova, N.P. Aleksieeva, T.V. Kharchenko // 15th International Congress on Pediatric Pulmonology, 23-26 June 2016. – Naples, 2016. – P. 60. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

24. Yu.V. Vasylychenko Markers of endothelial dysfunction in children with mild persistent bronchial asthma / Yu.V. Odynets, Yu.V. Vasylychenko, V.N. Tsymbal, A.V. Polyakov // 15th International Congress on Pediatric Pulmonology, 23-26 June 2016. – Naples, 2016. – P. 64. *(Здобувач виконав дослідження, провів аналіз отриманих результатів, підготував тези до друку).*

## АНОТАЦІЯ

**Васильченко Ю.В. Роль судинних факторів запалення, адгезії та функціонального стану ендотелію судин у формуванні та прогнозуванні бронхіальної астми у дітей. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Харківський національний медичний університет, Харків, 2017.

На підставі обстеження 91 дитини, хворої на персистуючу бронхіальну астму, встановлено, що це захворювання супроводжується порушенням функції ендотелію в періоді загострення та збереженням цих змін у періоді ремісії, а ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить від тяжкості та тривалості патологічного процесу. Визначено особливості порушення функціонального стану ендотелію судин у дітей з бронхіальною астмою. Відзначено залежність неадекватності судинних реакцій від балансу вазоактивних речовин, зокрема зниження в рази концентрацій метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) у сироватці крові залежно від тяжкості захворювання з наявністю достовірних кореляційних зв'язків рівнів S-нітрозотіолу, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> та показниками ендотеліюзалежної вазодилатації плечової артерії, з посиленням сили цих зв'язків при зростанні тяжкості захворювання. Окреслено патогенетичну значущість експресії молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1 у формуванні запального процесу, а також в активації дисфункції ендотелію в дітей, хворих на БА. Визначено наявність взаємозв'язків рівня sVCAM-1 з інструментальними та біохімічними показниками функції ендотелію, функцією зовнішнього дихання та показниками запалення.

Доведено залежність ступеня прояву бронхообструктивного синдрому від функціонального стану ендотелію судин та експресії молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1. За допомогою множинного логістичного регресивного аналізу проведено математичне моделювання ймовірності розвитку тяжкого перебігу захворювання. Установлено фактори, які слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми (обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні sVCAM-1 та NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> сироватки крові, товщину КІМ ЗСА).

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ендотеліальна дисфункція, діти, тяжкість перебігу.

## АННОТАЦІЯ

**Васильченко Ю.В. Роль сосудистых факторов воспаления, адгезии и функционального состояния эндотелия сосудов в формировании и прогнозировании бронхиальной астмы у детей. - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. - Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, 2017.

Диссертация посвящена вопросам изучения функционального состояния эндотелия сосудов у детей с бронхиальной астмой. Обследован 91 ребенок (50 мальчиков и 41 девочка) в возрасте 6-17 лет с персистирующей бронхиальной астмой в периоде обострения и вне активности процесса. В зависимости от тяжести течения заболевания все дети были распределены на группы: в 1-ю группу вошли больные с легкой персистирующей БА (n=41), во 2-ю группу – со среднетяжелой персистирующей БА (n=34), в 3-ю группу – с тяжелой персистирующей БА (n=17). В исследование также вошли 15 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту, которые составили группу контроля.

Доказано, что значимое влияние на формирование тяжелого течения БА принадлежит как высокому уровню сенсibilизации организма, так и влиянию респираторных инфекций, усиливающих преморbidный биологический дефект. Отмечено, что с нарастанием тяжести заболевания увеличивается количество детей именно со смешанной формой БА, что может быть обусловлено не только атопическим, но и привлечением в патологический процесс других механизмов.

У всех детей, больных БА, установлена эндотелиальная дисфункция. Значительные нарушения состояния функции эндотелия выявлено уже при легком течении заболевания. Степень проявления нарушения функции эндотелия зависит от тяжести течения БА. Отмечено, что ухудшение эластичных свойств стенки сосудов тесно связаны с изменением содержания метаболитов оксида азота, а точнее его снижением. В периоде ремиссии установлено снижение проявлений нарушения функции эндотелия и улучшение гемодинамики ПА, однако сохраняются признаки эндотелиальной дисфункции. Это может свидетельствовать о повреждении сосудов микроциркуляторного русла и быть одним из механизмов хронизации и прогрессирования патологического процесса.

Установлено достоверное повышение уровня sVCAM-1 в сыворотке крови у детей, больных БА, как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии. Обнаружена зависимость повышения уровня sVCAM-1 в сыворотке крови от тяжести заболевания, активности процесса, что подтверждается наличием прямых корреляций с показателями острой фазы воспаления. Кроме этого, доказано влияние sVCAM-1 на формирование эндотелиальной дисфункции, в частности, непосредственное ее участие в процессах адгезии клеток воспаления на эндотелии сосуда с последующей их трансэндотелиальной миграцией не только в период обострения БА, а и усиление этих взаимосвязей в периоде ремиссии. Эти обстоятельства приводят к запуску целого каскада патологических процессов: развития местного воспаления, а следовательно, и утолщение стенки сосуда, ухудшение его вазодилатирующих способностей и хронизация течения заболевания. Имеющиеся взаимосвязи с показателями ФВД, ЧД, ЧСС свидетельствуют о непосредственной причастности sVCAM-1 к развитию и тяжести проявления приступа БА. Определено, что sVCAM-1 может служить в качестве диагностически-прогностического критерия тяжести течения БА. Экспрессия sVCAM-1 различными клетками формирует патологический процесс, приводящий к стойким изменениям в эндотелии сосудов, и является одним из механизмов формирования хронического воспаления.

Выявленные взаимосвязи демонстрируют активное участие эндотелия в патологическом процессе.

На основе проведенного статистического анализа взаимоотношений между клиническими, биохимическими и инструментальными показателями разработана математическая модель прогнозирования формирования тяжелого течения заболевания, которая имеет высокую информативность и достоверность.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, эндотелиальная дисфункция, дети, тяжесть течения.

## ABSTRACT

**Vasylchenko Yu.V. The role of vascular factors of inflammation, adhesion and functional state of vascular endothelium in formation and prognosis of bronchial asthma in children. – The manuscript.**

Thesis for the Candidate Degree in Medicine. Specialty: 14.01.10 – Pediatrics. – Kharkiv National Medical University, Kharkov, 2017.

Due to the study, which enrolled 91 children suffering from persistent bronchial asthma, the disease was established to be accompanied by impaired endothelial function within the period of aggravation and presence of these changes during remission as well as the intensity of endothelial dysfunction was revealed to depend on severity and duration of pathologic process. The peculiarities of impaired functional state of vascular endothelium in children with bronchial asthma were estimated. Dependence of inadequate vascular reactions on the balance of vasoactive substances was revealed, especially dramatically decreased concentrations of nitrogen oxide metabolites (S-nitrosothiol, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) in blood serum depending on severity of the disease with present significant correlation relationship of S-nitrosothiol, NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> levels and indices of endothelium-dependent

vasodilation of the brachial artery, along with enhancement of this relationship in increased severity of the disease. Pathogenic significance of expression of cell-cell adhesion sVCAM-1 molecule in formation of inflammatory process as well as in activation of endothelium dysfunction in children suffering from bronchial asthma was outlined. Presence of relationship of sVCAM-1 level with instrumental and biochemical indices of endothelial function, external respiration function and inflammation indices was estimated. Dependence of intensity of bronchoobstructive syndrome on functional state of vascular endothelium and expression of cell-cell adhesion sVCAM-1 molecule was proved. The multiple logistic regression analysis made it possible to carry out mathematical modelling of probability of development of severe course of the disease. The factors, obligatory for prognosis of formation of severe course of bronchial asthma (positive family allergic history, blood serum sVCAM-1 and NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> levels, intima-media complex thickness of the common carotid artery), were established.

**Key words:** bronchial asthma, endothelial dysfunction, children, severity.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА	–	бронхіальна астма
КІМ ЗСА	–	комплекс інтима-медіа загальної сонної артерії
МОШ <sub>25</sub>	–	максимальна об'ємна швидкість 25% форсованої життєвої ємності легень
МОШ <sub>50</sub>	–	максимальна об'ємна швидкість 50% форсованої життєвої ємності легень
МОШ <sub>75</sub>	–	максимальна об'ємна швидкість 75% форсованої життєвої ємності легень
ОФВ <sub>1</sub>	–	об'єм форсованого видиху за 1 сек.
ПА	–	плечова артерія
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ФЧ	–	фагоцитарне число
ЧД	–	частота дихання
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
KW	–	дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса
L <sub>q</sub>	–	нижній кuartиль
NO <sub>2</sub> +NO <sub>3</sub>	–	сума стабільних метаболітів оксиду азоту
RR	–	відносний ризик
sVCAM-1	–	молекула міжклітинної адгезії судинного ендотелію-1
U <sub>q</sub>	–	верхній кuartиль
Me	–	медіана комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії
H	–	критерій Краскла-Уолліса
χ <sup>2</sup>	–	критерій Пірсона для визначення зв'язку між якісними характеристиками

Підписано до друку 07.02.2017 р.