

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
УДК 616.248-053.2-018.74-002.18-07(043.3)

ВАСИЛЬЧЕНКО ЮЛІЯ ВІКТОРІВНА

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

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Одинець Юрій Васильович,
доктор медичних наук,
професор

Харків – 2017

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1. Актуальність проблеми бронхіальної астми на сучасному етапі...	13
1.2. Загальні уявлення про проблему бронхіальної астми.....	14
1.3. Судинні фактори адгезії в розвитку запалення при бронхіальній астмі.....	19
1.4. Сучасні погляди на роль ендотеліальної дисфункції у формуванні запалення.....	23
Висновки до розділу 1.....	28
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	30
2.1. Об'єкт дослідження.....	30
2.2. Методи дослідження.....	30
2.3. Методи статистичного аналізу.....	34
2.4. Контрольні дані.....	35
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	40
3.1. Загальна характеристика хворих.....	40
3.2. Клініко-лабораторна характеристика дітей обстежуваних груп...	52
3.3. Оцінка стану імунної системи обстежених дітей.....	57
Висновки до розділу 3.....	65
РОЗДІЛ 4. СТАН ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ.....	66
4.1. Характеристика стану функції ендотелію при бронхіальній астмі у дітей в періоді загострення.....	67
4.2. Характеристика стану функції ендотелію при бронхіальній астмі у дітей в періоді ремісії.....	81

4.3. Порівняльна характеристика стану функції ендотелію у дітей в різні періоди захворювання на бронхіальну астму.....	92
Висновки до розділу 4.....	98
РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ФАКТОРА АДГЕЗІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ У ФОРМУВАННІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ.....	99
Висновки до розділу 5.....	118
РОЗДІЛ 6. МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	119
6.1. Математичне моделювання функціонального стану ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму у періоді загострення та ремісії.....	119
6.2. Математичне прогнозування розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.....	127
Висновки до розділу 6.....	130
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	131
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	–	атопічний дерматит
АР	–	алергічний риніт
БА	–	бронхіальна астма
ГРЗ	–	гостре респіраторне захворювання
ІАН	–	індекс активності нейтрофілів
КІМ ЗСА	–	комплекс інтими-медіа загальної сонної артерії
ЛКБ	–	лізосомальні катіонні білки
МОШ25	–	максимальна об'ємна швидкість 25% форсованої життєвої ємкості легень
МОШ50	–	максимальна об'ємна швидкість 50% форсованої життєвої ємкості легень
МОШ75	–	максимальна об'ємна швидкість 75% форсованої життєвої ємкості легень
МП	–	мієлопіроксидаза
НФ	–	нейтрофіли фагоцитуючі
ОФВ1	–	об'єм форсованого видиху за 1 сек.
ПА	–	плечова артерія
ПД ПА 30	–	% приросту діаметра плечової артерії на 30 секунд
ПД ПА 60	–	% приросту діаметра плечової артерії на 60 секунд
ФЖЕЛ	–	форсована життєва ємкість легень
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ФЧ	–	фагоцитарне число
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси
ЧД	–	частота дихання
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
CD16	–	натуральні кілери-клітини
CD22	–	В-лімфоцити

CD3	–	T-лімфоцити загальні
CD4	–	T-хелпери
CD8	–	T-супресори
Ig A	–	імуноглобулін A
Ig E	–	імуноглобулін E
Ig G	–	імуноглобулін G
Ig M	–	імуноглобулін M
IRI	–	імунорегуляторний індекс
KW	–	дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса
Lq	–	нижній кuartиль
MW	–	статистичний метод попарного порівняння Манна-Уїтні
NO	–	оксид азоту
NO ₂ +NO ₃	–	сума стабільних метаболітів оксиду азоту
NST-тест	–	тест спонтанного поглинання і відновлення нітросинього тетразолію
PI	–	пульсаційний індекс, або індекс пульсації;
R	–	коефіцієнт множинної кореляції
R ²	–	коефіцієнт детермінації
RI	–	індекс периферичного опору, або індекс резистивности
RR	–	відносний ризик
SD	–	систолюдіастолічне співвідношення
sVCAM-1	–	молекула міжклітинної адгезії судинного ендотелію-1
Uq	–	верхній кuartиль
Me	–	медіана
H	–	критерій Краскла-Уолліса
T	–	непараметричний критерій Вілкоксона

Вступ

Актуальність теми. За даними ВООЗ, близько 300 млн. людей у світі страждають на бронхіальну астму (БА), а до 2025 року цей показник може становити 400 млн. [92,103]. Зростання поширеності БА у всіх вікових групах, збільшення числа тяжких і резистентних до терапії форм хвороби, «дебют» захворювання в ранньому віці пояснює зацікавленість цією проблемою сучасного медичного товариства [26,59,72,115,178,182]. Серед захворюваності в цілому, і дитячих хвороб зокрема, БА посідає одне з провідних місць [69,87,89]. 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 всьому світі коливається в діапазоні від 0,0 до 0,7 на 100 000 осіб [102]. БА є найбільш поширеним хронічним захворюванням у дитячому віці [87, 173, 178]. Загострення, пов'язані з астмою призводять до частих госпіталізацій, а отже, і до значних витрат охорони здоров'я. Діти складають одну третину всіх пов'язаних з астмою госпіталізацій [178]. Відсутність бажаного контролю над перебігом цього захворювання свідчить про актуальні медичну, економічну, соціальну проблеми в галузі охорони здоров'я [64, 178].

Своєчасна діагностика та побудова прогнозу перебігу захворювання є важливим елементом лікувально-діагностичного процесу та визначає стратегію й тактику лікування [9,31].

На сучасному етапі відбулися деякі зміни поглядів на патогенез БА. З точки зору патофізіологічного процесу, БА визначається вже не як варіабельне звуження бронхів, а розглядається як хронічне запалення дихальних шляхів, що регулюється різноманітними клітинними елементами і медіаторами запалення [21,90,92,155, 164,189,193]. Астма як хвороба по суті є досить складним станом. Вчені всього світу намагаються отримати чіткі уявлення про механізм розвитку патологічного процесу при БА, що призводить 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 [22, 24,75,182,185], а саме регуляції хемотаксичних, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне пошкодження [76]. Слід зазначити, що зміни, які виникають у серцево-судинній системі під час запалення, насамперед являють 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. [90].

Ендотелій судин бере участь у регуляції судинного тону за рахунок вивільнення вазодилатуючих і вазоконстрикторних речовин [75, 95,185], тобто формування ендотеліальної дисфункції призводить до розвитку вазоконстрикції, запалення та проліферації в судинній стінці [29]. Складний механізм, що спричиняє порушення функції ендотелію, може формувати патологічний ланцюг та сприяти зберіганню та прогресуванню подальших проявів запалення, а разом з тим і захворювання в цілому. Слід зазначити, 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 у дітей потребує подальшого ретельного вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в межах НДР кафедр педіатрії Харківського національного медичного університет «Медико-біологічна адаптація дітей з соматичною патологією в сучасних екологічних умовах» (№ державної реєстрації 0114U003393). Автором здійснено формування груп хворих, забезпечення їх клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, проведено науковий аналіз результатів.

Мета дослідження: підвищення ефективності прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей на підставі вивчення функціонального стану ендотелію судин і судинних факторів адгезії та запалення.

Задачі дослідження:

1. Вивчити особливості функції ендотелію судин по даним комплексу інтима-медіа та стану ендотелій залежної дилатації плечової артерії у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від віку хворих, тривалості перебігу, ступеня важкості захворювання.
2. Дослідити в динаміці захворювання вміст у сироватці крові молекул адгезії судинного ендотелію-1 (sVCAM) та оцінити їх роль у формуванні та прогресуванні бронхіальної астми у дітей.
3. Визначити наявність взаємозв'язків показників ендотеліальної дисфункції (KIM, sVCAM, S-нітрозотіолу, NO₂+NO₃) з клініко-лабораторно-інструментальними даними хворих на бронхіальну астму.
4. Оцінити інформативність інструментальних та біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції в якості діагностично-прогностичних критеріїв перебігу бронхіальної астми.
5. Розробити діагностично-прогностичний алгоритм перебігу бронхіальної астми у дітей.

Об'єкт дослідження - бронхіальна астма у дітей.

Предмет дослідження: функціональний стан ендотелію судин, його інструментальні та біохімічні маркери у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні; біохімічні (протеїнограма, визначення показників гострої фази, рівнів кальцію крові, імунограма); імуноферментні (вміст sVCAM-1 сироватки крові); спектрофотометричні (сума стабільних метаболітів оксиду азоту NO₂+NO₃, S-нітрозотіол); інструментальні (спірографія, доплерехокардіографія, сканування загальних сонних артерій з визначенням комплексу інтима-медіа, ендотелій залежної дилатації плечової артерії); статистичні (непараметричні) методи.

Наукова новизна одержаних результатів: уперше отримано цілісне уявлення щодо порушення стану функції ендотелію судин у дітей з персистуючою БА, доповнено наукові дані про погіршення пружно-еластичних властивостей стінки судин за показниками ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та структурних порушень ендотелію, за даними КІМ ЗСА, в прямій залежності від тяжкості, тривалості та періоду захворювання. Встановлено 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, вказуючи на 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_2+NO_3 , S-нітрозотіолу), sVCAM-1 сироватки крові та оцінкою ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії.

Визначена залежність неадекватності судинних реакцій від балансу вазоактивних речовин, зокрема зниження в рази концентрацій метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, NO_2+NO_3) у сироватці крові залежно від тяжкості захворювання з наявністю достовірних кореляційних зв'язків рівнів S-нітрозотіолу, NO_2+NO_3 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, IgE сироватки крові, функції зовнішнього дихання, зокрема ОФВ1, МОШ50,

МОШ75 та лейкоцитами й нейтрофілами периферичної крові. Уперше визначено залежність ступеня прояву бронхообструктивного синдрому від функціонального стану ендотелію судин та вираженості експресії молекули міжклітинної адгезії sVCAM-1.

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

Уперше розроблено математичну модель прогнозування формування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей на підставі визначення sVCAM-1, NO₂+NO₃ сироватки крові з урахуванням показників товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії.

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

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

Рекомендовано включити в комплексне обстеження дітей хворих на БА визначення КІМ ЗСА, ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії, вмісту метаболітів оксиду азоту та sVCAM-1 в сироватці крові в якості критерії прогнозування перебігу захворювання, як маркерів прогностично несприятливого перебігу та прогресування БА у дітей.

Запропоновано науково обґрунтований прогностичний алгоритм для практичного використання.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16», КУТОР «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», «Полтавська обласна дитяча клінічна лікарня», Дорожня дитяча клінічна лікарня ДП «Одеська залізниця», КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди», Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, КЗ Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня».

Результати дисертаційної роботи включено до навчальних програм студентів, лікарів-інтернів кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем проведено аналіз вітчизняної та закордонної літератури, патентно-інформаційний пошук. Особисто автором виконано клінічний етап роботи (відбір та динамічне спостереження хворих, аналіз лабораторних та інструментальних досліджень). Сформовано комп'ютерну базу даних, проведено аналіз даних та статистична обробка, на підставі чого написані всі глави дисертації та сформульовано наукові висновки.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи представлені 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.), 7th 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 2015р.), I науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю "Проблеми сьогодення в педіатрії" (м. Харків, 16 березня 2016р.), 12th Warsaw International Medical Congress (м. Варшава, 12-15 травня 2016 р.), 15th International Congress on Pediatric Pulmonology (м. Неаполь, 23-26 червня 2016 р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові праці, з них 5 статей у фахових наукових виданнях (з них 1 одноосібна), 17 тез в матеріалах наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 148 машинопису й складається зі вступу, огляду літератури п'яти розділів власних спостережень, висновків, практичних рекомендацій. Роботу ілюстровано 19 рисунками, 50 таблицями. Перелік використаної літератури містить 193 джерела, з яких - 98 кирилицею та 95 латиницею.

РОЗДІЛ 1

Огляд літератури

1.1. Актуальність проблеми бронхіальної астми на сучасному етапі

Алергічні захворювання є великою медико-соціальною проблемою сучасного світу, з огляду на широку розповсюдженість (більше 20% населення планети), зростання захворюваності і тяжкості клінічних проявів [11]. За останнє десятиліття відзначено зростання алергічних захворювань, а зокрема, і астми [118, 192]. Найбільше алергія зачіпає дитячу групу населення [69, 139]. За даними ВООЗ, в даний час близько 5% дорослого населення планети і 15% дитячого страждають на алергічні захворювання. У загальній структурі захворюваності алергопатологія вийшла в число перших трьох місць [11]. У всьому світі, респіраторні алергози зачіпають майже 700 мільйонів випадків, близько 330 млн. складає БА. В даний час БА вважається найбільш поширеним хронічним станом серед дітей та залишається глобальною проблемою охорони здоров'я [61,102,139,182,186]. У всьому світі є тенденція до збільшення чисельності хворих з важким і ускладненим перебігом БА, що стає причиною інвалідизації хворих і призводить до зростання смертності [24,26, 59,72,102].

Вплив алергічних захворювань на хворих людей і суспільства в цілому величезне. Погіршується якість життя, збільшується обсяг патологічних станів, зростає ризик смерті. Крім того, значним є і економічний тягар цих хвороб, що пов'язано з істотними прямими медичними витратами (надання невідкладної допомоги, відвідування лікаря, госпіталізація, проведення діагностичних лабораторних та інструментальних досліджень, підбір різних методів терапії) і непрямими витратами (численних відсутностей на роботі або в школі, зниження продуктивності і зниження успішності в школі) [83,116,139,141,193].

Діагноз БА часто замінюється різноманітними формами бронхіту, що тягне за собою необґрунтоване призначення антибактеріальних препаратів та

препаратів проти кашлю [56]. Це може вказувати на гіподіагностику даного захворювання та відповідно призводить до пізнього початку лікування. Дане припущення досить актуально в нашій країні, з огляду на те, що за даними офіційної статистики МОЗ України, розповсюдженість БА становить лише від 0,60 до 0,56%, в той час, як за даними епідеміологічних досліджень, розповсюдженість БА у світі коливається в межах від 1 до 18%, а серед дитячого населення – від 5 до 10% [48]. Отже, необхідні розробки методів діагностики виявлення раннього формування БА, профілактики ускладнень та запобігання прогресування захворювання.

Незважаючи на значні досягнення у вирішенні проблем БА (чому безумовно сприяли документи консенсусу по лікуванню бронхіальної астми, рекомендації GINA та напрацювання відповідних протоколів діагностики та лікування бронхіальної астми, як у країнах світу, так і в Україні), багато питань у вивченні механізмів формування, прогресування захворювання, досягнення тривалого контролю у дітей залишаються відкритими.

1.2. Загальні уявлення про проблему бронхіальної астми

По всьому світу у дитячому віці БА є найбільш поширеним хронічним захворюванням нижніх дихальних шляхів [25,100,156,157,182] та може призводити до вагомих обмежень у фізичному, емоційному, соціальному аспектах життя людини [104,129]. Респіраторна система, будучи однією з найуразливіших систем організму людини, сприятлива до впливу різних екзо- і ендогенних факторів впливу, а саме використання різних хімічних речовин у побуті, розповсюджене тютюнопаління, забруднення повітряного середовища, вплив різноманітних інфекцій (зокрема вірусних, грибкових), генетична схильність тощо [92,110,130,135]. Дебютувати захворювання може в будь-якому віці, але частіше за все початок свій бере в ранньому дитинстві [87]. Важливим є те, що у дітей, як і у дорослих, при БА присутні патологічні зміни ("перебудова") в дихальних шляхах. На досягнення і підтримання контрольованого перебігу БА впливає персистуюче запалення [151], яке

характерне для даного патологічного процесу та може викликатися різними чинниками, в тому числі алергенами, вірусами, фізичним навантаженням тощо. Вони індукують гіперреактивність дихальних шляхів, що призводить до їх обструкції, в результаті чого з'являються характерні для БА клінічні прояви - свистяче дихання, задишка, утруднення в грудях, кашель, продукція мокроти [92,141]. Комбінація набряку, інфільтрації запальними клітинами, гіперсекреції слизу, скорочення гладких м'язів і епітеліальної десквамації в значній мірі оборотні, однак, у міру прогресування захворювання, звуження дихальних шляхів може стати прогресивним і постійним. Тобто в дихальних шляхах виникають структурні зміни (збільшення гладких м'язів, гіперемія з підвищеною васкуляризацією субепітеліальних тканин, потовщення базальної мембрани і субепітеліальне осадження різних структурних білків), які призводять до втрати їх нормальної еластичності [141]. Гетерогенність БА описується багатьма дослідниками [65,110,113,123,131,136]. З урахуванням факту неоднорідності астми в даний час для кращого розуміння патофізіологічних механізмів введено поняття біологічного фенотипування, яке базується на виділенні домінуючого підтипу запалення. Сам термін «фенотип» був введений одним із засновників сучасної генетики, датським біологом В. Югансеном в 1909 р. та поширюється на будь-які ознаки організму, починаючи від первинних продуктів дії генів і кінчаючи особливостями зовнішньої будови, фізіологічних і патологічних процесів (в тому числі захворювань), поведінки і тощо [65]. Вивчення фенотипів БА набуло широкого поширення як у вітчизняних дослідників, так і у зарубіжних [93, 123,126, 134,163]. На сучасному етапі виділяють наступні фенотипи: еозинофільний, нейтрофільний, змішаний, паугранулоцитарний [92,131].

Найбільш вивченим є еозинофільний тип запалення, який пов'язаний з еозинофільною клітинною інфільтрацією і потовщенням зони базальної мембрани [92,123]. Еозинофіли, вивільняючи медіатори запалення і лейкотрієни, грають центральну роль в патогенезі запального процесу при

БА [153,174]. Підвищується експресія спеціалізованих рецепторів FcεRI, які мають високу спорідненість з IgE і сприяють його фіксації на опасистих клітинах і базофілах. Це ініціює реакцію гіперчутливості негайного типу. Даний фенотип бронхіальної астми характеризується сприятливим перебігом і хорошою відповіддю на протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами [92,174].

Нейтрофільний тип запалення асоціюється з продуктами активних нейтрофілів - нейтрофільною еластазою, α1-антитрипсином, IL-8, IL-17, а підтримка нейтрофільного запалення обумовлено роллю Th17-клітин [92,174]. Нейтрофіли накопичуються в слизовій оболонці дихальних шляхів і сприяють їх тривалому звуженню [123]. Цей процес може запускатися в відповідь на тютюновий дим, аерополлютанти, професійні сенсibiliзатори, віруси і бактерії [65]. В даному випадку астма характеризується вираженою деструкцією тканин, низькою відповіддю на базисну терапію кортикостероїдами, а отже і тяжким перебігом захворювання [113,123,134,184].

Важливо відзначити, що нейтрофільна та еозинофільна астма іноді не є взаємовиключними, а їх механізми розвитку запалення можуть переплітатися, що характерно для змішаного фенотипу БА [123].

Паугранулоцитарний тип запалення найменш вивчений і характеризується відсутністю значної кількості запальних клітин в дихальних шляхах. Існує припущення, що це просто результат відсутності запальних клітин в біопсійному матеріалі, в такому випадку можна говорити про "псевдомалогранулацитарний біофенотипи", а можливо, це нетрадиційне запалення, яке формується активацією резидентних клітин - опасистих, епітеліальних і гладком'язових. Не виключено, що паугогранулоцитарний тип запалення може бути транзиторним з подальшим розвитком нейтрофільного запалення [65,131].

Відзначено, що еозинофільний і змішаний типи запалення найбільш часто зустрічаються у дітей [92,131], але про розвиток нейтрофільного і паугранулацитарного фенотипу також не можна забувати.

Загальновідомо, що одним з найважливіших умов підтримки ефективної імунної відповіді на впровадження різноманітних патогенів інфекційної і неінфекційної природи є існуючий в організмі баланс показників клітинної ланки імунітету [67]. Імунна система бере участь в алергічному запаленні бронхіального дерева через антитілозалежну і клітинно-опосередковану реакції [86]. Запалення, яке розвивається при БА в трахеобронхіальному дереві (ТБД), набуває рис системного: системний окислювальний стрес, дисфункція ендотелію, порушення метаболізму оксиду азоту, продукції цитокінів [14], що відіграє важливу роль в регуляції процесів клітинного гомеостазу, асоціюючи тип імунної відповіді з одним із варіантів активації лімфоцитів з переважною участю клонів Th-1 або Th-2-го типу [67,86,113].

Треба відзначити, що запалення при БА є результатом змін в імунній системі, включаючи клітинні, гуморальні механізми, і, відображає собою комплексний процес, який призводить до порушення імунного балансу. Біологічні ефекти вивільнених медіаторів можуть здійснюватися безпосередньо або регіонально на мікрооточення активованих опасистих клітин [14,82,98]. Еозинофіли, опасисті клітини, макрофаги, базофіли є основними ефекторними клітинами вродженого імунітету і відіграють суттєву роль в патогенезі запалення. Ці три типи клітин часто беруть участь разом при різних патологічних станах, активуючись і накопичуючись у вогнищі запалення, де вони продукують широкий спектр хімічних медіаторів запалення та цитокінів [67,98,122,141,155,193]. Також, одну з основних ролей в патогенезі захворювання відіграють CD4 + Т-клітини [103,148]. В основі запалення в ТБД при БА лежить дисбаланс Т-лімфоцитів-хелперів (Th) з переважанням імунної відповіді по Th-2 типу. Загалом, алергічні захворювання, зокрема БА, підтримуються за рахунок переважання Th-2 типу, що призводить до IgE-залежного запалення, активації опасистих клітин

та еозинофілів [132,158,183,193]. Порушення імунного балансу відображаються в порушеннях клітинного, гуморального та неспецифічного імунітету, це призводить до розвитку вторинного імунодефіцитного стану, як за рахунок Т-хелперів, так і Т-супресорів, яке тим вираженіше, чим важче патологічний процес [14].

В патогенезі бронхіальної астми провідну роль відіграють ІgЕ-опосередковані алергічні реакції, які являються наслідком змін в системі імунорегуляції [5]. Синтез ІgЕ В-клітинами активують специфічні Т-лімфоцити-хелпери, і, за допомогою секреції різних цитокінів, втягують в запальний процес різні групи лейкоцитів [5,86,92,98]. При астмі, ІgЕ, зв'язується з рецепторами, виявленими на поверхні опасистих клітин, таким чином ініціюючи алергічну реакцію [193].

Однак необхідно зауважити, що не всі варіанти БА є залежними від впливу алергенів. Так, бронхіальну астму поділяють на викликану зовнішніми факторами (алергени, мікроби) і пов'язану з внутрішніми причинами (ендокринні, психогенні фактори) [18,193].

Запалення нерозривно пов'язано з метаболізмом кисню, зокрема з його нестачею, тобто гіпоксією, яка має суттєвий вплив на хід патологічного процесу [98,120]. Існують роботи, які доводять, що гіпоксичні стани самі по собі здатні викликати запальні реакції [121]. Нестача кисню (характерна в тому числі і для патології бронхолегеневої системи, зокрема для БА) може призводити до метаболічної активності, вивільненню цитокінів, впливати на фагоцитоз [120]. Ці моменти можуть вказувати на можливість формування замкнутого кола, коли гіпоксія і запалення взаємостимулюють один одного [105,120], однак тонкі механізми цих взаємозв'язків до кінця не з'ясовані.

Вкажемо також і на можливу роль метаболічних порушень в формуванні БА з участю інших ланок механізмів розвитку бронхообструкції. Так, накопичення в організмі, під впливом надмірного фізичного навантаження, молочної кислоти може сприяти дестабілізації клітинних мембран опасистих клітин, базофілів та лібералізації, вивільненню з них

біологічно активних (гістаміну та гістаміно-подібних) речовин, під впливом яких і виникнуть набряк, інфільтрація слизових оболонок бронхів, спазм їх м'язів, гіперсекреція слизу, що й зумовить приступ бронхіальної астми. Такий варіант БА і одержав назву «астма фізичного зусилля (натуження)». Аналогічний механізм розвитку бронхоспазму, без участі імунної складової, але з лібералізацією біологічно активних речовин, медіаторів запалення може розвинути під впливом несприятливих метеоумов – «астма метеоумов»; а також під впливом поступаючи в організм хімічних речовин, зокрема, нестероїдних протизапальних речовин, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти – «аспірінова БА» [65,92].

Таким чином, наведені дані свідчать про багатofакторні механізми формування запалення при БА, до патогенезу котрого можуть бути причетні і судинні фактори та інтерстицій.

1.3. Судинні фактори адгезії в розвитку запалення при бронхіальній астмі.

Запалення відноситься до філогенетично найстаріших типів захисної реакції організму на різні пошкодження, є основною реакцією вродженого імунітету і має на меті усунення причини, локалізацію пошкодження, видалення пошкоджених тканин з наступною регенерацією або відновленням тканин і відновленням їх функцій. Під час розвитку запальної реакції завжди взаємодіють ендотелій, тромбоцити, лейкоцити, коагуляційна система крові і система комплементу [24,47,51]. В зв'язку з недостатньою висвітленістю питання особливостей функціонального стану ендотелію на різних етапах формування патологічного процесу при БА у дітей та несистематизованністю літературних даних, виник інтерес до дослідження ендотеліальної дисфункції у хворих цієї категорії.

Вбачається, що серед перспективних напрямків подальших наукових пошуків вивчення механізмів розвитку, формування і прогресування БА може бути розширене визначення судинних, ендотеліальних факторів в генезі

хронічного запального процесу бронхолегеневої системи [24,132]. Під час проведення огляду літератури та вивчення ендотеліальної дисфункції при патології різних органів та систем (серцево-судинної, ендокринної, сечовивідної та інші) з'ясовано, що порушення функції ендотелію супроводжується активацією ендотеліальних клітин, які в свою чергу експресують запальні медіатори та молекули адгезії клітин [106,109,125,142,145,165,168,181,187]. Припущено, що формування ендотеліальної дисфункції у дітей при БА теж має подібні механізми та, виявляючись вже на ранніх стадіях захворювання, посилює наростаючі дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин [24,68]. Незважаючи на активне вивчення функції ендотелію та накопичення знань про механізми порушення його функції, на сьогоднішній день залишається багато питань відкритими, що і спонукало нас дослідити особливості розвитку запального процесу при БА у дітей та участь в цьому процесі ендотелію.

В патогенезі хронічного процесу в дихальних шляхах особливе значення відіграє ремоделювання судин, молекулярні механізми якого складні і недостатньо вивчені [177,182]. Клітини гладких м'язів дихальних шляхів є не тільки структурними і скорочувальними компонентами, а й відіграють вирішальну роль в прогресуванні судинного запалення [137,182]. Внаслідок впливу таких факторів, як гіпоксія, підвищення вмісту різних біологічно активних речовин, складаються "сприятливі" умови для розвитку ендотеліальної дисфункції [90].

Ключову роль в регуляції клітинного гомеостазу, а також в здійсненні багатьох ефекторних клітинних функцій грають міжклітинні взаємодії, регуляція яких, головним чином, здійснюється за допомогою молекул клітинної адгезії і медіаторів [67,140,190,180]. В цілому, у формуванні імунної відповіді важливим компонентом є адгезія Т-клітин на ділянках запалення [175].

Першими в лейкоцитарній популяції клітини, які активуються після пошкодження тканин або інфекції, і грають ключову роль в захисті

макроорганізму, є нейтрофіли. Відомо, що адгезія нейтрофілів залежить від ендотеліальної активації, спочатку за допомогою E-селектину, а потім, шляхом інтегрин-опосередкованого зв'язування з внутрішньоклітинною молекулою адгезії-1 (ICAM-1) і молекулою адгезії клітини судини-1 (VCAM-1) в поєднанні з CXCL8-залежною хемотаксиса [166].

В останні роки активно вивчаються механізми міграції клітин запалення (нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів) із кров'яного русла в осередок бронхолегеневого запалення і роль в цьому ендотеліальних клітин і їх молекулярних структур. Зокрема, відомо, що під час загострення бронхіальної астми збільшення кількості запальних клітин в слизовій бронхіального дерева йде паралельно з підвищеною експресією специфічних молекул адгезії в ендотеліальних клітинах посткапілярних венул. Як згадувалося раніше, до них відносяться E-селектин, ICAM і VCAM-1. Під впливом медіаторів і цитокінів відбувається порушення регуляції взаємодії цих молекул з лейкоцитами, створюються умови для наближення циркулюючих клітин до стінок посткапілярних венул, пенетрації через них і подальшої міграції в слизову. Таким чином, при локалізації процесу запалення в органах дихання відбувається широке і різноманітне залучення в патогенез системи кровообігу. Будь який розглянутий рівень оцінки патологічних змін (від цілісного організму до молекулярного) свідчить про те, що зміни, які відбуваються в серцево-судинній системі не тільки є наслідком запалення, але і, що не менш важливо, завдяки різним регулюючим механізмам, в значній мірі визначають перебіг самого запалення. При цьому вираженість клінічних, функціональних, біохімічних та інших проявів залежить як від особливостей запального процесу, так і від реакції на нього макроорганізму [90].

Основним засобом міжклітинних взаємодій є цитокіни та адгезивні молекули, які розташовані на поверхні ендотеліальних клітин, лейкоцитів, тромбоцитів [57]. Взагалі, адгезія активно бере участь в імунній відповіді, забезпечуючи цілісність тканини шляхом міграції лейкоцитів [20]. Процеси

активації клітин і посилення продукції цитокінів сприяють захисту організму і бажані на початкових фазах запалення. Однак позитивна роль цих процесів стає проблематичною в той момент, коли ступінь активації перестає бути адекватною і коли спочатку захисний механізм переростає в патологічний процес (в тому числі надмірна експресія деяких типів адгезивних молекул) [51]. Каскад запальних реакцій визначається активацією ендотелію, в результаті чого формується клітинний інфільтрат, що складається з різних популяцій лейкоцитів, які мігрували з кров'яного русла у вогнище запалення. Процеси міграції ефektorних клітин через судинну стінку і інфільтрацію ними тканин регулюються міжклітинними молекулами адгезії (Intercellular adhesion molecule (ICAM) та Vascular cellular adhesion molecule (VCAM-1)). Цьому сприяє також скорочення ендотеліальних клітин і збільшення щілин між ними [81]. Міжклітинні молекули адгезії (ICAM и VCAM-1) являють собою ендотеліальні Ig-подібні білки. ICAM-1 широко представлений як на гемопоетичних, так і негемопоетических клітинах, а посилення її експресії викликається впливом інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлин - 1. Молекула VCAM-1 експресується на поверхні активованого / пошкодженого ендотелію і інших типах клітин (зокрема лейкоцитах). Поява розчинної біологічно активної форми sVCAM-1 може відбуватися в результаті протеолізу і злущування з VCAM-1 позитивних клітин і відображати активність процесу. Саме ці молекули розглядаються як основні можливі маркери, що відображають наявність процесу активації лейкоцитів і ендотеліальних клітин [45,57,74,76,84].

Вбачають, що експресія ендотелієм молекули VCAM-1 синхронно індукується прозапальними цитокінами. VCAM-1 зв'язується з β 1-інтегрином (VLA-4), котрий експресується на лейкоцитах деяких субпопуляцій й забезпечує вибіркoву адгезію моноцитів та еозинофілів [84]. Міграція і адгезія еозинофілів через ендотеліальні клітини, яку експресують VCAM-1, можуть бути ключовим моментом у розвитку алергічного запалення [98,159]. Слід зазначити, що вибіркoвість участі в алергічному запаленні базофілів та

еозинофілів визначається існуванням на їх поверхні специфічних молекул, а саме $\alpha\beta 1$ -інтегринів, які є одним із лігандів для VCAM-1 та розпізнають молекули міжклітинної адгезії на активованому ендотелії. Далі відбувається трансендотеліальна міграція лейкоцитів з локалізацією їх у тканини за допомогою комплексу речовин, що виробляються мігруючими клітинами, активованим ендотелієм і білками міжклітинного матриксу [33,58,179].

Лейкоцити в фізіологічних умовах "ковзають" по ендотелію; такий рух викликано слабкою взаємодією між адгезивними молекулами на поверхні ендотеліальної клітини (селектини) і лейкоцитами. Завдяки активації ендотеліальних клітин і подальшої експресії адгезивних молекул іншого типу - інтегринів [LFA-1 (Lymfocyte Function Antigen), Mac-1 (Integrin 1 на поверхні макрофагів), VCAM-1] відбувається більш міцне прилипання лейкоцитів і їх подальше проникнення в осередок запалення [опосередковане молекулою PECAM-1 (Platelet Endotelial Adhesion Molecule)] [51].

Особливу зацікавленість представляє участь ендотелію у формуванні запального процесу при БА у дітей, оскільки літературні дані щодо формування ендотеліальної дисфункції при цій патології досить розрізненні і не мають чітких критеріїв, які можуть відображати стадію захворювання.

1.4. Сучасні погляди на роль ендотеліальної дисфункції у формуванні запалення.

Враховуючи вищенаведене, зазначимо, що під час вивчення формування та прогресування БА не можливо не враховувати стан гістогематичного бар'єру, а точніше його ендотеліального компоненту. Ендотелій, будучи розповсюджений разом з судинами по всіх тканинах та маючи вагу близько 1,8 кг, можна вважати найбільшим ендокринним органом в організмі людини [29,39,76] який виконує безліч вагомих функцій, в тому числі бар'єрну, транспортну, синтез білків і вазоактивних речовин, приймає активну участь в ангиогенезі, процесах згортання крові, регулює судинний тонус і імунізапальні реакції [8,94,144,149,170,171]. Визначаючи адекватність

судинних реакцій за рахунок збалансованого синтезу вазоактивних речовин – констрикторів (ендотелін-1, тромбоксан A₂, ангіотензин II) і дилататорів (оксид азоту, брадикінін, простагландин 12, гіперполяризуючий фактор ендотелію (EDHF)), створює умови для підтримки судинного гомеостазу [32,75,76,176]. Забезпечує цілісну роботу системи кровообігу, володіючи високою антиагрегантною, антикоагулянтною, протизапальною, фібринолітичною, антипроліферативною активністю [29,39,76]. Регуляція росту та ремоделювання судин відбувається за рахунок активації ендотеліна-1, тромбоцитарного фактору росту (PDGF), фактору росту судинного ендотелію (VEGF), фактору росту фібробластів (FGF), трансформуючого ростового фактору α (TGF- α), ангіотензину II та пригнічення росту вазодилатуючих речовин (оксиду азота та простагландину 12) [75,76]. Приймаючи участь у регуляції гемостазу, впливає на стінку судин, визиваючи як протромбогенні ефекти (за рахунок дії оксиду азоту, простагландину 12, тканинного активатора плазміногену, тканинного фактору) так і тромбогенні (експресуючи фактор Віллебранда, фібриноген, інгібітори активатора плазміногена 1 та 2 типів, а також тканинний фактор) [8,53]. Діючи як напівпроникна мембрана, ендотелій бере участь в трансцелюлярному транспорті білків, імуноглобулінів. Але під час дії пошкоджуючих факторів ініціюються парацелюлярні механізми, що призводить до збільшення міжклітинних проміжків, а отже і до підвищення проникності судин [171]. В подальшому відбувається міграція лейкоцитів та розвиток запалення. Регуляція адгезії лейкоцитів відбувається завдяки синтезу селектинів P і E, молекул адгезії [76]. Таким чином зазначено, що ендотеліальні клітини експресують значну кількість біологічно активних речовин (прозапальні цитокіни, хемокіни і ферменти, антикоагулянти, вазоконстриктори та вазодилататори, а також молекул адгезії), які безпосередньо приймають участь у запальному процесі, і, не тільки його ініціюють, але і підтримують [76, 94,162,170,188]. Тобто, судинний ендотелій

тісно пов'язаний з численними стимулами та є динамічно мінливою системою [42].

Як згадувалося раніше, регулювання тону судин стану ендотелію відбувається за рахунок збалансованого утворення та вивільнення судинорозширювальних і судинозвужувальних речовин [4,32,37,39,75,76,176]. Одним з основних регуляторів судинного тону є оксид азоту (NO), який безперервно утворюється з L-аргініну за допомогою ендотеліальної NO-синтетази і має виражену вазодилатуючу дію. Крім цього, NO проявляє антиоксидантний, бронхолітичний ефекти, пригнічує агрегацію і адгезію тромбоцитів, має антипротективні властивості, бере участь в ендотеліально-лейкоцитарних взаємодіях і міграції моноцитів. [52,55,88,114,119,146]. NO гальмує проліферативні процеси в серці та судинах, надає коригуючий вплив на апоптоз, потужну протизапальну і антитромбогенну дію. NO пригнічує синтез ендотеліна-1, обмежує вивільнення норадреналіну. Синтезований оксид азоту активує кальцієві канали мембран гладком'язових клітин, тим самим знижуючи вміст внутрішньоклітинного кальцію, що і призводить до вазорелаксації. Крім цього опосередковує ефекти інших вазодилататорів (брадикініну, ацетилхоліну, гістаміну та ін.). Висока концентрація NO має антибактеріальну, противірусну, протигрибкову дію, сприяє розвитку запального процесу, викликає ушкодження ДНК, пригнічує тканинне дихання, сприяє посиленню апоптозу клітин, модулює функціональну активність різних імуніцитів. Низька концентрація NO індукує активність циклічної гуанілатциклази (цГЦ). В результаті активації цГЦ відбувається збільшення внутрішньо-клітинної концентрації циклічного 3', 5'-гуанілатмонофосфату (цГМФ), який індукує цГМФ-залежну протеїнкіназу, цГМФ-регульовані фосфодіестерази і активуються циклічним нуклеотідом іонні канали (CNG), що обумовлює судинорозширюючу, бронходилатаційну, антипроліферативну, антиапоптотичну, імунорегулюючу, антитромбоцитарну, антиоксидантну дію NO [2]. Будучи

нестабільною молекулою, NO має вільнорадикальну природу з періодом напіврозпаду від 6 до 30 с, після чого вона інактивується, окислюючись до стійких кінцевих продуктів свого обміну - нітритів і нітратів (NO₂ та NO₃), а також утворюючи нітрозотіоли і дінітрозольні комплекси негемового заліза, які представляють депо-форму NO [49,152].

Враховуючи, що ендотелій судин виконує значну кількість різноманітних функцій та може впливати на функціонування інших органів та систем, стає питання щодо діагностики його функції. Основним інструментальним методом оцінки ендотеліальної функції є ультразвукове дослідження ступеня дилатації плечової артерії у відповідь на різні фармакологічні (ацетилхолін, серотонін, брадикінін, гістамін і ін.) стимули. Проте в даний час найбільш широко використовується неінвазивна оцінки судинної ендотеліальної функції в організмі людини та є більш фізіологічною (проба реактивної гіперемії). В основі цієї проби лежить збільшення діаметра артерії у відповідь на зростання в ній швидкості течії крові. У нормі такий приріст діаметра артерії становить понад 10% початкового. При дисфункції ендотелію відбувається зниження вазодилатації або патологічна вазоконстрикція [32,108,138]. Окрім визначення функціонального стану доцільно оцінювати і структурний компонент ендотелію, адже у відповідь на гіпоксію в стінці судини відбувається потовщення інтими і медіа (за рахунок гіпертрофії і гіперплазії ендотелію і субендотелію у відповідь на запалення), що призводить до порушення його функціональної активності [17]. Ультразвукове дуплексне сканування з вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа є методом вибору при неінвазивному скринінгу [6], що особливо актуально в педіатричній практиці.

Лабораторні методи діагностики засновані переважно на визначенні циркулюючих в плазмі крові маркерів ендотеліальної дисфункції: NO, ендотеліна-1, фактора Віллебранда, фактора некрозу пухлин- α , інтерлейкіна-6, L-аргініна і ін. Ймовірніше за все, зменшення синтезу NO і активація утворення активних форм кисню в межах судинної стінки - це ключові

детермінанти формування дисфункції ендотелію і нейрогуморальної активації РААС [32,108].

Такі фактори, як запалення, гіпоксія, оксидантний стрес порушують нормальне функціонування судинного ендотелію. Дані обставини тягнуть за собою дисбаланс судинозвужувальних і судинорозширювальних речовин. Знижується синтез NO, а отже і пригнічується здатність судин до релаксації [29,53,62,84,99,167,172]. Це призводить до виникнення різного роду патологічних реакцій [112,147,150,169,191]. Тобто формується ендотеліальна дисфункція.

Запалення призводить до активації ендотеліальних клітин, які являються активними учасниками і регуляторами запального процесу експресуя міжклітинні молекули адгезії [188]. Надалі, це сприяє підвищенню судинної проникності [162,188].

На тлі активованої за рахунок продукції цитокінів запальних та імунних медіаторів, імунної системи відбувається адгезія лейкоцитів до ендотелію, а потім їх трансендотеліальна міграція [96,111,117,144,176].

Ендотелій, виступаючи в якості антигенпредставляючих клітин, і за рахунок взаємодій зі спеціалізованими ефекторними клітинами, також бере участь в хронічному запаленні [188].

Крім цього, ендотеліальні клітини ефективно індукують CD4 і CD8 Т-клітини пам'яті до проліферації і продукції цитокінів. Це сприяє накопиченню активних форм кисню, а отже і до подальших патологічних реакцій що призводять до запалення. Всі ці процеси тягнуть за собою зниження вазодилатації, розвитку прозапальних станів і проліферативних змін у стінці судин [188]. Відбувається гіпертрофія і гіперплазія ендотелію, як за рахунок запальних змін, так і за рахунок оксидантного стресу, що призводить до потовщення інтими і медії, а отже і до триваючих порушень адекватної функціональної активності ендотелію [17].

Дослідження, присвячені вивченню впливу NO на процес запалення при захворюваннях респіраторного тракту, показали, що співвідношення

прозапальної та протизапальної дії NO залежить від численних факторів - тяжкості і характеру захворювання, його тривалості, ступеня активності NO індукційної продукції, стану взаємин місцевих окислювально-відновних механізмів. При низьких концентраціях NO відносно пригнічує продукцію IFN- γ і IL-2 Th1-клітинами, не впливаючи на синтез IL-4 Th2-клітинами, обумовлюючи Th2 -спрямованість імунної відповіді. NO-індуковане посилення Th2 -реакції і інгібіція Th1 -реакції можуть спровокувати розвиток запалення при алергічних захворюваннях. Таким чином, в умовах низьких концентрацій NO сприяє розвитку Th2 -асоційованої відповіді, а в умовах високих концентрацій - призводить до посилення Th1 -відповіді [1,133].

Незважаючи на розуміння механізмів розвитку БА, багато питань залишаються відкритими. Особливу актуальність набуває рання діагностика та запобігання формування важкого перебігу захворювання. Це вимагає пошуку нових біомаркерів виявлення раннього формування БА, що може поліпшити якість лікувально-діагностичного процесу в досягненні кращого контролю над астмою.

Висновки до розділу 1.

Зазначено, що не тільки запалення і оксидантний стрес викликає зміни в судинній стінці, а й процеси, які відбуваються в самому ендотелії судин можуть призводити до погіршення перебігу запального процесу, тобто виникає порочне коло. Це підтверджується існуванням тісних взаємозв'язків між мікроциркуляцією в тканинах і метаболізмом цих тканин та наявністю певних змін при патологічному процесі, що не тільки викликає зміни мікросудинного кровотоку, але і порушення мікроциркуляції призводить до збільшення перебігу запального процесу.

Представлені дані, безсумнівно, свідчать про важливість та багатоплановість ролі порушення функціонального стану ендотелію судин у формування запального процесу. Вивчаючи літературні дані не виявлено,

робіт, в яких би були чітко представлені всі ланки механізму формування ендотеліальної дисфункції при БА у дітей. Це спонукало нас дослідити особливості функції ендотелію у цих пацієнтів.

РОЗДІЛ 2.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт та методи дослідження

Для досягнення поставлених мети та завдань дослідження проводили в продовж 2013-2016рр. у пульмонологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська дитяча клінічна лікарня» (головний лікар – Т.В. Харченко) - базі кафедри педіатрії №2, а також в Центральній науково-дослідній лабораторії (завідувач – Т. О. Іваненко) Харківського національного медичного університету.

2.1. Об'єкт дослідження

Під наглядом знаходилась 91 дитина з бронхіальною астмою (50 хлопчиків та 41 дівчинка), віком від 6 до 17 років. Обстеження проводилося в періоди загострення і ремісії захворювання. Діагноз встановлювався з урахуванням вимог, регламентованих відповідним протоколом з БА (наказ №868 МОЗ України від 08.10.2013р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі») а також брали до уваги рекомендації GINA.

До групи контролю увійшло 15 практично здорових дітей порівнянних за віком та статтю, які не мали скарг, клінічних та лабораторних ознак будь-якого захворювання впродовж останніх 3 місяців та не мали хронічних захворювань. Фізичний розвиток обстежених відповідав віковим нормам.

2.2. Методи дослідження.

Детально вивчався анамнез захворювання та життя шляхом опитування пацієнтів та/або їхніх батьків. Звертали увагу на відомості про перебіг вагітності матері, розвиток дитини на першому році життя, особливості вигодовування, перенесені захворювання, дані про спадкові й сімейні захворювання, зокрема особливу увагу надано вивченню сімейного алергоанамнезу. Проводилось ретельне фізикальне обстеження з оцінкою

фізичного розвитку, яка проводилась згідно класифікації ВООЗ з розрахунком індексу маси тіла (індекс Кетле) в модифікації Qutelet за наступною формулою: маса тіла (кг)/зріст (м²).

Клінічні дослідження крові і сечі проводили за загальноприйнятими методами (В.Е. Предтеченський, 1960). Для виявлення патогенної мікрофлори проводили мікробіологічне обстеження зіву: посів на тверді й рідкі середовища з наступним виділенням збудника. Збільшення мікрофлори визначали методом культивування на селективних живильних середовищах.

Біохімічні дослідження крові: рівні глікопротеїдів та серомукоїдів – уніфікованим методом (В.В.Меньшиков, 1987); вміст загального білка крові – уніфікованим біуретовим методом (В.Г. Колб, В.С. Камишніков, 1972), фракціонування білків – методом горизонтального електрофорезу.

Імунологічні обстеження включали дослідження стану клітинної, гуморальної ланок імунітету та фагоцитозу. Визначали субпопуляції Т- і В-лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22) в абсолютних та відносних величинах методом їх визначення за допомогою діагностикума «НВЛ Гранум» (Україна), рівні IgA, IgM, IgG сироватки крові методом G.Mancini та співавт.(1965) за допомогою реагентів ФГУП «НПО «Микроген» (МЗ РФ Росія), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом V.Naskova (1978), показники фагоцитозу (нейтрофіли фагоцитуючі, фагоцитарне число та індекс активності нейтрофілів) за принципом здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові пов'язувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру, NST-тесту за Стюарт (1975) в модифікації Б.С. Нагосва (1983)). Рівень мієлопероксидази (МП) за Грехем Кноль (1974), лізосомально-катіонних білків (ЛКБ) за М.Г.Шубич (1974). Рівень загального IgE у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою набору «ИФА-общий IgE» (Росія).

Визначення розчинної судинної молекули міжклітинної адгезії-1 (sVCAM-1) в 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 ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ та S-нітрозотіолу) визначали спектрофотометричним методом в модифікації Ковальової О.М. (2007) [30] за допомогою реактиву Гриса з сульфаніловою кислотою та 1-нафтоламіном. Результати NO_2 , NO_3 виражали в мкмоль/л. S-нітрозотіол визначали за допомогою спектрофотометричного виміру нітриту, присутнього в зразку до і після додавання Hg^{2+} , яка, діючи як специфічний руйнівник S-N зв'язку, каталізує вивільнення з S-нітрозированих тіолів оксиду азоту, який, окислюючись до NO^{2-} , визначається за допомогою реактиву Гриса при 540 нм. До 0,5 мл досліджуваного зразка додавали 0,5 мл 0,2% HgCl_2 в 1% розчині сульфаніламідю (досвід). До 0,5 мл досліджуваного зразка (сироватка, плазма, лімфа) додавали 0,5 мл 1% розчину сульфаніламідю в 0,5 М HCl (контроль). Обидві проби інкубували в темряві при 37°C впродовж 10 хвилин. Потім в обидві проби додавали по 0,5 мл 0,2% розчину N -(1-нафтил) -етилендіаміну. Після цього проби інкубували в темряві при 37°C впродовж 10 хвилин. Після цього зразки центрифугували при 10000 об/хв 10 хвилин для видалення осаду (за необхідності). Далі визначали оптичну щільність обох зразків при 450 нм.

Розрахунок проводили за формулою:

$$C = (E_0 - E_k) / 50000, \text{ де}$$

C - концентрація S- нітрозотіолів, мМ/л;

E_0 - екстинкція досвідченої проби;

E_k - екстинкція контрольної проби;

50000 - коефіцієнт перерахунку.

Результати S-нітрозотіолу виражали в ммоль/л.

Оцінку функції зовнішнього дихання проводили за методом комп'ютерної пневмотахографії на апараті «Custo-Vit» (Німеччина).

Визначали та оцінювали наступні параметри:

ФЖЄЛ – форсована життєва ємкість легень;

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 сек;

МОШ25, МОШ50, МОШ75 – максимальні об'ємні швидкості ФЖЄЛ.

Отримані результати розраховували з урахуванням антропометричних показників.

Оцінювали товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії дуплексним скануванням з використанням стандартної УЗ-системи, оснащеної ультразвуковим лінійним датчиком з частотою 7 МГц, вбудованим блоком ЕКГ і програмним забезпеченням для судинних досліджень. Вимірювання товщини КІМ проводили за стандартною методикою (P. Pignoli, 1986) [161].

В якості оцінки ендотеліальної функції використовували найбільш поширений, неінвазивний метод визначення ендотелійзалежної дилатації плечової артерії за методикою D. Celermajer та співавт. (1992). У нормі приріст діаметра плечової артерії після оклюзії становить понад 10% початкового. При дисфункції ендотелію відбувається зниження вазодилатації або патологічна вазоконстрикція [32,108,167]. Використовували лінійні датчики з частотою 7-8 МГц, що дозволило оцінити діаметр плечової артерії з точністю до 0,1-0,2 мм. Швидкість кровотоку вимірювали доплеровским методом одним лінійним датчиком. Враховуючи діаметр артерії, за допомогою відповідних формул, визначали об'ємні показники кровотоку та швидкості кровотоку. Оцінювали наступні швидкісні показники кровотоку:

RI - індекс периферичного опору, або індекс резистивности;

PI - пульсаційний індекс, або індекс пульсації;

SD - систолодіастолічне співвідношення.

Індекс периферичного опору вираховували за формулою:

$$RI=(V_{ps}-V_{ed})/V_{ps},$$

де V_{ps} - максимальна систолічна швидкість кровотоку; V_{ed} - максимальна діастолічна швидкість кровотоку.

Індекс пульсації вираховувався за формулою:

$$PI=(V_{ps}V_{ed})/TAMX$$

Згідно з протоколом № 1 від 14.01.2014 засідання комісії з біоетики Харківського національного медичного університету дане дослідження відповідало етичним принципам медичного дослідження, які проводяться на людях. Дослідження проведено відповідно до вимог Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986р.), директиви Ради Європейського економічного товариства по захисту хребетних тварин (Страсбург, 24.11.1986), закону України «Про лікарські засоби» (ст. 7,8,12, 1996), настанові ICH GCP (2008 р.), GLP (2002 р.), «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» та «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів. Пацієнти та їх батьки були повністю інформовані про методи та об'єм досліджень [85,97].

2.3. Методи статистичного аналізу

Проводили статистичний аналіз даних з використанням статистичних пакетів „EXCELL FOR WINDOWS” та „STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS” [164]. Перевірка розподілу на відповідність закону Гаусса виконувалася за допомогою одного з критеріїв: Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. У ролі характеристики групи для ознак з розподілом, відповідним до закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення та стандартне відхилення від середнього значення (SD). Для виборок з розподілом, що не відповідають закону Гаусса, визначали медіану (Me), інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль), мінімальне (min) та максимальне значення (max). При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більш 2 точок, використовували 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 $p' = p/m - 1$, де m – кількість груп в експерименті. Для порівняння двох незалежних виборок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Для порівняння двох залежних виборок використовували непараметричний критерій Вілкоксона (T). Оцінку зв'язку між рядами кількісних показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (r). Для визначення зв'язку між якісними характеристиками застосовували критерій χ^2 Пірсона. Проводили 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 змінних 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 чисельно виражає частку варіації залежної змінної, що пояснена 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 $p < 0,05$.

Дослідження проводили в динаміці – при надходженні хворого в стаціонар в період загострення БА та поза активністю процесу в періоді ремісії.

2.4. Контрольні дані.

Для дітей різних вікових груп в якості нормативних значень використовували одержані нами дані показники 15 практично здорових дітей групи контролю у віці від 6 до 17 років (9 хлопчиків та 6 дівчаток). При обстеженні їх відхилень здоров'я не виявлено; всі вони за 3 місяці до даного обстеження не переносили будь-яких захворювань.

Таблиця 2.1

Основні показники гемограми у 15 практично здорових дітей групи контролю (Me(Lq;Uq))

Показник	Значення
Гемоглобін, г/л	125 (123;129)
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,3 (4,2;4,6)
Лейкоцити, $10^9/л$	5,9 (5,6;6,3)
Тромбоцити, $10^9/л$	266 (250;287)
Паличкоядерні, %	1,2 (1,0;2,0)
Сегментоядерні, %	50,7 (48,0;54,0)
Еозинофіли, %	1,1 (1,0;1,0)
Лімфоцити, %	42,3 (40,0;45,0)
Моноцити, %	4,4 (3,0;6,0)
ШОЕ, мм/г	7,7 (7,0;9,0)

При дослідженні основних показників гемограми та біохімічних показників у дітей групи контролю не встановлені відхилення від загальноприйнятих норм (в табл. 2.1., 2.2)

Таблиця 2.2

Основні показники біохімічних досліджень у 15 практично здорових дітей групи контролю(Me(Lq;Uq))

Показник	Значення
1	2
Серомукоїд, од. опт. щ.	3,9 (3,6;4,3)

Продовження таблиці 2.2

Глікопротеїди, од. опт. щ.	0,300 (0,265;0,345)
Загальний білок, г/л	69,7 (66,0;75,0)
Альбуміни, %	57,0 (54,8;58,0)
Глобуліни: α_1 , %	5,0 (4,6;5,6)
α_2 , %	9,0 (7,9;10,1)
β , %	12,1 (11,6;12,6)
γ , %	15,7 (14,6;16,9)

Дітям, які увійшли до групи контролю проведено обстеження клітинного та гуморального ланок імунітету та фагоцитозу (табл.2.3).

Таблиця 2.3

Показники клітинного та гуморального ланок імунітету та фагоцитозу 15 практично дітей групи контролю віком від 6 до 17 років (Me(Lq;Uq))

Показник	Значення
1	2
CD ₃ (Т заг.), абс.ч.*10 ⁹ /л	1,6 (1,4;1,8)
%	69 (65;72)
CD ₄ (Т хелп.), абс.ч.*10 ⁹ /л	0,9 (0,8;1,0)
%	37 (35;40)
CD ₈ (Т кіл.), абс.ч.*10 ⁹ /л	0,74 (0,7;0,8)
%	30 (27;32)
IRI	1,17 (1,12;1,25)
CD ₂₂ (В лімф.), абс.ч.*10 ⁹ /л	0,5 (0,4;0,6)
%	17 (13;19)
CD ₁₆ (NK), абс.ч.*10 ⁹ /л	0,3 (0,2;0,3)
%	12 (10;14)
Нейтрофіли фагоцитуючі, %	82 (78;86)

Продовження таблиці 2.3

1	2
Фагоцитарне число	4,2 (3,8;4,8)
ІАН	1,09 (1,00;1,15)
Мієлопероксидаза, СЦК	2,56 (2,55;2,57)
ЛКБ, СЦК	1,23 (1,22;1,24)
NST-тест, %	9 (7;12)
ЦІК, у.о.	29 (25;34)
Ig G, г/л	9,95 (8,16;11,24)
Ig A, г/л	1,22 (0,90;1,62)
Ig M, г/л	0,98 (0,82;1,11)

В якості нормативних показників рівнів sVCAM-1 та метаболітів оксиду азоту (NO₂, NO₃, S-нітрозотіол) прийняті результати, отримані при обстеженні 15 практично здорових дітей групи контролю.

Таблиця 2.4

Показники рівнів sVCAM-1, метаболітів оксиду азоту (NO₂, NO₃, S-нітрозотіол) в сироватці крові у 15 практично здорових дітей групи контролю (Me(Lq;Uq))

Показник	Значення
sVCAM-1, нг/мл	730,01 (690,63;790,19)
NO ₂ , мкмоль/л	12,79 (12,35;14,00)
NO ₃ , мкмоль/л	30,93 (28,79;32,05)
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,33 (0,28;0,36)

Також дітям групи контролю проведене комплексне доплерографічне обстеження з визначенням товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії та параметрів гемодинаміки плечової артерії з визначенням ендотелійзалежної дилатації плечової артерії за методикою D. Celermajer та співавт. (1992) з датчиком дуплексного сканування 7,5 Гц.

Таблиця 2.5

**Показники гемодинаміки, ендотелійзалежної дилатації плечової артерії
та товщини КІМ ОСА у 15 практично здорових дітей групи контролю
(Me(Lq;Uq))**

Показник	Значення
PI	1,4 (1,3;1,5)
PI після оклюзії	1,3 (1,2;1,5)
RI	0,86 (0,80;0,90)
RI після оклюзії	0,80 (0,76;0,85)
S/D	6,86 (5,60;7,90)
S/D після оклюзії	5,40 (4,80;6,30)
КІМ ЗСА, мм	0,62 (0,61;0,64)
d ПА до оклюзії	3,00 (2,50;3,30)
d ПА на 30 с після оклюзії	3,60 (3,00;3,90)
d ПА на 60 с після оклюзії	3,70 (3,10;4,00)
Приріст d ПА на 30 с після оклюзії, %	20,00 (18,75;24,00)
Приріст d ПА на 60 с після оклюзії, %	23,33 (17,64;25,80)

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

3.1 Загальна характеристика хворих

Дослідження проводилось в 2013-2016 роках в пульмонологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна дитяча лікарня №16» (головний лікар – Т.В.Харченко) - базі кафедри педіатрії №2 Харківського національного медичного університету. Під нашим спостереженням знаходилось 91 дитина з персистуючою бронхіальною астмою, віком від 6 до 17 років (50 хлопчиків та 41 дівчина). Діагноз бронхіальної астми встановлювали на підставі клініко-анамнестичних даних, біохімічних, інструментальних досліджень з урахуванням вимог, регламентованих відповідним протоколом (наказ №868 МОЗ України від 08.10.2013р.) та рекомендаціями GINA (2015). Обстеження проводили в період загострення та в динаміці після ліквідації проявів загострення.

У залежності від тяжкості БА діти розподілені на 3 групи: до 1-ої групи увійшли хворі з легким персистуючим перебігом БА (n=40), до 2-ої групи – з середньотяжким перебігом (n=34), до 3-ої групи – з тяжким перебігом захворювання (n=17). Під час встановлення діагнозу та розподілу дітей в ту чи іншу групу брали до уваги наступні дані: загальне самопочуття дитини та її активність, частоту нападів ядухи, наявність нічних симптомів, добові коливання бронхіальної прохідності, тривалість періоду ремісії захворювання, показники ОФВ.

Розподіл хворих за віком та статтю представлений в табл.3.1

Встановлено, що серед обстежених переважали діти молодшого та старшого шкільного віку ($90,1 \pm 3,13\%$, $p=0,0000$), що підтверджується також іншими дослідженнями [27, 87]. У загальній кількості дітей не визначено достовірної різниці за половим диморфізмом ($p=0,1790$), але при аналізі наведених даних відмічена тенденція до переважання дівчаток у дітей

дошкільного віку ($p=0,0842$) та хлопчиків у дітей молодшого шкільного віку ($p=0,070$), що узгоджується з літературними даними [143, 154].

Таблиця 3.1

Розподіл хворих на БА за віком та статтю

Вік	до 6 років 11 міс. 29 днів		7 років – 11 років 11 міс. 29 днів		12 років - 17 років 11 міс. 29 днів		Усього	
	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$	n	$p\% \pm s_{p\%}$
Хлопчики	3	$33,3 \pm 15,7$	25	$58,1 \pm 7,5$	22	$56,4 \pm 7,9$	50	$54,9 \pm 5,2^*$
Дівчата	6	$66,7 \pm 15,7$	18	$41,9 \pm 7,5$	17	$43,6 \pm 7,9$	41	$45,1 \pm 5,2^*$
Усього	9	$9,9 \pm 3,1^*$	43	$47,3 \pm 5,2^*$	39	$42,8 \pm 5,2^*$	91	$100,0 \pm 0,01^*$
К	0,5		1,4		1,3		1,2	

Примітки:

$$1. K = \frac{\text{питома вага хлопчиків}}{\text{питома вага дівчаток}}$$

2. n – кількість спостережень; $p\%$ - вибіркова доля в відсотках; $s_{p\%}$ - статистична похибка вибіркової долі, що виражена в відсотках (тут і далі в таблицях 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6); * - % від загальної кількості хворих

При вивченні розподілу дітей з БА за статтю встановлено наступне (табл.3.2): у дітей 2-ї групи переважали хлопчики ($p=0,0260$), у той час як у дітей 1-ї та 3-ї груп статистично значущих відмінностей за статевим диморфізмом не одержано (відповідно $p=0,1869$ та $p=0,1509$). Під час вивчення вікових закономірностей серед обстежених дітей зареєстровано статистично значуще зростання поширеності цієї патології в дітей шкільного віку. Відмічено, що у всіх групах переважали діти молодшого шкільного та підліткового віку (в 1-ій групі – $(90,0 \pm 4,7)\%$ $p=0,0000$, в 2-ій групі – $(91,1 \pm 4,9)\%$ $p=0,0000$, в 3-ій групі – $(88,2 \pm 7,8)\%$ $p=0,0001$).

Таблиця 3.2

Розподіл хворих за віком та статтю в залежності від перебігу БА

		до 6 років 11 міс 29 днів		7 років – 11 років 11 міс 29 днів		12 років - 17 років 11 міс 29 днів		Усього	
		n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
1-а гр.	Хлопчики	1	25,0±21,6	11	61,1±11,5	10	55,6±11,7	22	55,0±7,9*
	Дівчатка	3	75,0±21,6	7	38,9±11,5	8	44,4±11,7	18	45,0±7,9*
	Усього	4	10,0±4,7*	18	45,0±7,9*	18	45,0±7,9*	40	
	К	0,3		1,6		1,2		1,2	
2-а гр.	Хлопчики	2	66,7±27,2	11	61,1±11,5	8	61,5±13,5	21	61,8±8,3*
	Дівчатка	1	33,3±27,2	7	38,9±11,5	5	38,5±13,5	13	38,2±8,3*
	Усього	3	8,8±4,8*	18	52,9±8,6*	13	38,2±8,3*	34	
	К	2		1,6		1,6		1,6	
3-я гр.	Хлопчики	0	0	3	42,9±18,7	4	50,0±17,7	7	41,2±11,9*
	Дівчатка	2	100±0,33	4	57,1±18,7	4	50,0±17,7	10	58,8±11,9*
	Усього	2	11,8±5,2*	7	41,2±11,9*	8	47,0±12,1*	17	
	К	0		0,7		1		0,7	

Примітки: 1. $K = \frac{\text{питома вага хлопчиків}}{\text{питома вага дівчаток}}$

2.* - % від загальної кількості дітей відповідної групи

Під час аналізу особливостей перебігу вагітності та перинатального періоду встановлено, що у (31,8±4,9)% матерів хворих мав місце обтяжений акушерський анамнез (загроза переривання вагітності, фетоплацентарна недостатність, анемія та інші патологічні стани). Це, вірогідно, негативно впливало на процеси формування, дозрівання легенів та стан імунної системи

організму. 20 дітей ((22,0±1,9)%) народжені шляхом кесаревого розтину, а 3 дітям проводилась штучна вентиляція легенів у перші 7 днів життя.

Відзначено, що тільки у чверті ((24,2±4,5)%) обстежених дітей дотримане грудне вигодовування до 1 року. Тобто більшість ((75,8±4,5)%, $p=0,0000$) хворих знаходились на штучному вигодовуванні, з них 9 ((9,9±3,1)%) обстежених отримували штучне вигодовування з народження, майже половина дітей ((45,9±5,2)%) знаходились на ранньому(з 1 місяця життя) штучному вигодовуванні, 21 дитина ((23,0±4,4)%) – з 6 місяців отримувала штучне харчування. Ці обставини також могли негативно вплинути на стан імунної системи дитини та формування організму в цілому [12, 36,43].

Таблиця 3.3

Частота алергійних захворювань у найближчих родичів дітей хворих на БА

Алергічне захворювання	Кількість випадків, абс.	Частота алергічних захворювань у % від загальної кількості обстежених ($p\% \pm s_p\%$)
Бронхіальна астма	26	28,6±4,7
Атопічний дерматит	8	8,8±2,9
Алергічний риніт	5	5,5±2,4
Полівалентна алергія (в т.ч. БА, АД, АР, набряк Квінке, кропив'янка, харчова алергія)	23	25,3±4,5

Примітка. БА – бронхіальна астма, АД – атопічний дерматит, АР – алергічний риніт.

Спадкова схильність та сімейна обтяженість є досить вагомими ендогенними чинниками у розвитку респіраторного алергозу [107]. При

аналізі сімейного алергоанамнезу встановлено, що у більшості ($68,1 \pm 4,9\%$, $p=0,0000$) хворих на БА найближчі родичі (перший та другий ступень спорідненості - мати, батько, брати, сестри) мали алергічні захворювання (табл.3.3).

Групи обстежених

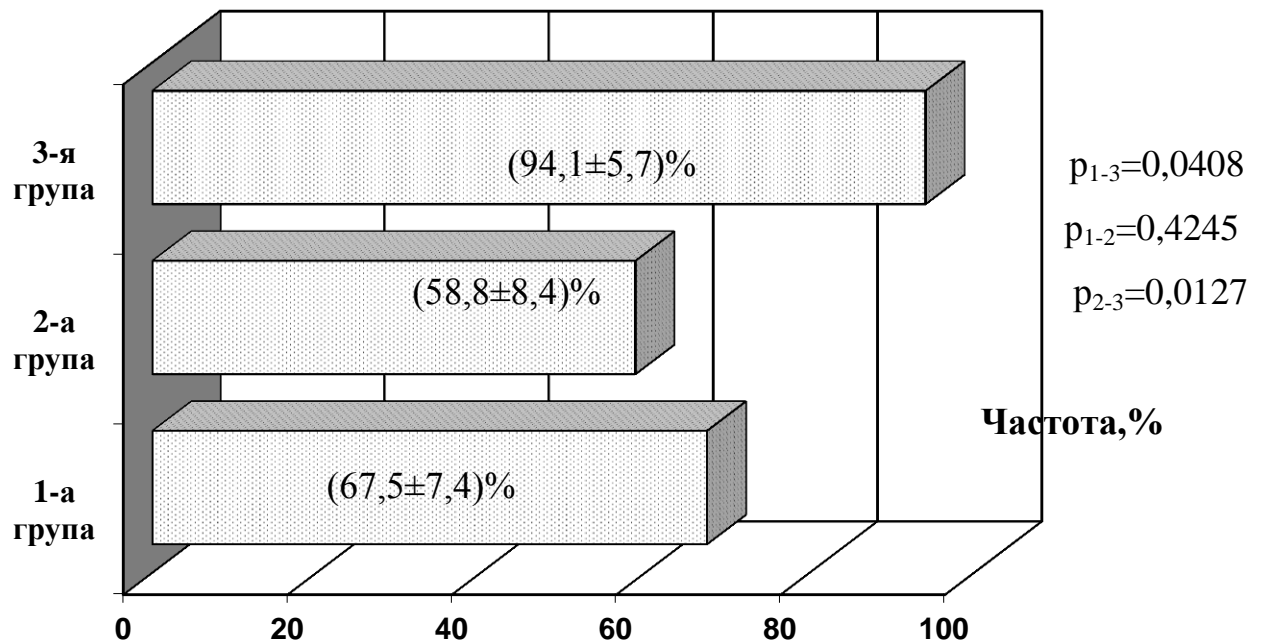


Рис.3.1. Частота спадкової обтяженості за алергічними захворюваннями у дітей з БА

Примітка. (тут та далі в табл.3.6 та рис. 3.2) p_{1-3} – рівень статистичної значущості під час порівняння показників 1-ої й 3-ої груп, p_{1-2} – рівень статистичної значущості під час порівняння показників 1-ої та 2-ої груп, p_{2-3} – рівень статистичної значущості під час порівняння показників 2-ої та 3-ої груп.

При аналізі спадкової обтяженості за алергічними захворюваннями зазначено (рис.3.1), що найбільш часті випадки обтяженого сімейного алергоанамнезу зустрічаються у дітей з тяжким перебігом захворювання (p_{1-3} , p_{2-3}). Ці дані можуть підтверджувати логіку перебігу патологічного процесу та опосередковано вказувати на високий рівень сенсibiliзації цих дітей [16,78]. Під час проведення статистичної обробки визначено наявність зв'язку між тяжкістю перебігу захворювання та обтяженим сімейним

алергоанамнезом ($\chi^2 = 6,078$ ($p < 0,05$)). За допомогою нормованого значення коефіцієнта Пірсона визначена середня сила зв'язку між наявністю спадкової обтяженості за алергійними захворюваннями та тяжкістю перебігу БА ($C' = 0,352$). Тобто у дітей з наявністю цієї обставини ризик формування тяжкого перебігу захворювання у 7 разів вище ($RR = 7,111$ [ДІ 95% 1,991-51,025], $p < 0,05$).

У переважній більшості обстежених ((96,7±1,9)%, $p = 0,0000$) діагностована супутня патологія інших органів і систем. Так, (13,1±3,5)% хворих мали малі структурні аномалії серця (аномальна хорда лівого шлуночка, пролапс мітрального клапану). У (19,7±4,2)% хворих зареєстрована ЛОР-патологія (хронічний тонзиліт, аденоїдні вегетації); у (25,3±4,5)% обстежених мались прояви недиференцьованої системної сполучно-тканинної дисплазії. (21,9±4,3)% дітей мали патологію сечовивідної системи (дизметаболічна нефропатія, хронічний пієлонефрит); (6,6±2,6)% обстежених - патологію нервової системи (вегето-судинна дистонія, затримка психо-моторного розвитку); (14,2±3,6)% хворих - патологію шлунково-кишкового тракту (панкреатопатія, дисфункція сфінктеру Одді). У третини дітей ((31,9±4,9)%) відмічені в анамнезі захворювання дихальних шляхів (бронхіти, пневмонії), що не могло не вплинути на стан дихальної системи. (13,2±3,5)% хворих перенесли оперативне втручання (10 хворим проведена аденектомія, 1 дитина оперована з приводу паратонзиллярного абсцесу, 1 - пневмотораксу).

Відомо, що часті респіраторні захворювання грають не останню роль у формуванні алергічного процесу [91].

Аналізуючи дані, приведені на рис.3.2, зазначимо, що у дітей 2-ої та 3-ої груп частіше мали випадки гострого респіраторного захворювання (ГРЗ), ніж у дітей 1-ої групи. Під час проведення статистичної обробки відмічена наявність зв'язку між тяжкістю перебігу БА та частими ГРЗ ($\chi^2 = 11,206$, $p < 0,01$). При подальшому аналізі встановлений відносно сильний зв'язок між наявністю частих ГРЗ та тяжкістю захворювання ($C' = 0,468$). У формуванні

тяжкого перебігу БА можуть приймати участь не тільки атопічні механізми [41,92]. У дітей з частими ГРЗ ризик виникнення тяжкого перебігу захворювання у 8,9 раз вище ($RR=8,9$ [ДІ 95% 2,249-35,555], $p<0,01$).

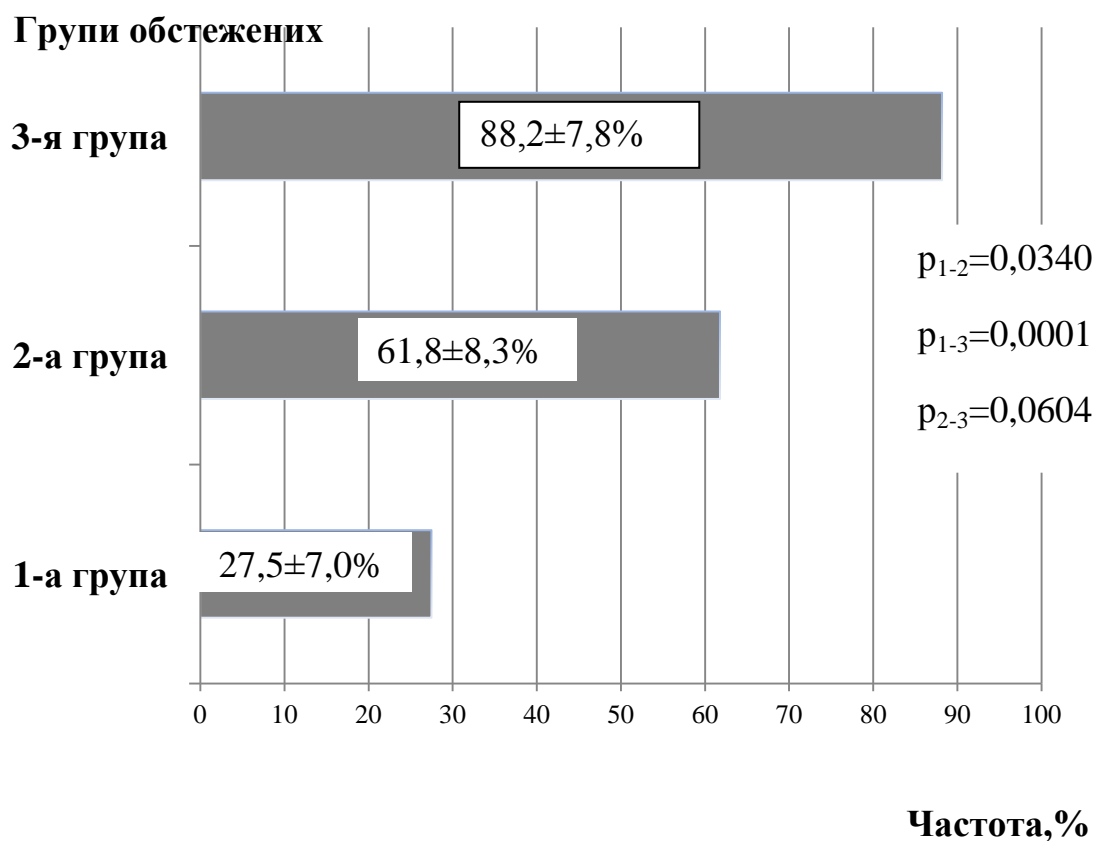


Рис.3.2. Відносна кількість дітей з БА, що мали часті гострі респіраторні захворювання (більше 6 раз на рік)

За своїм походженням БА являє собою атопічне захворювання в основі якого лежить змінена імунна реактивність з розвитком сенсibiliзації, алергічного (імунного) запалення дихальних шляхів і гіперреактивності бронхів [92], тому нами проведене ретельне дослідження алергійного статусу.

У половини обстежених (52 дитини ((57,1 ± 5,1%)) встановлена та чи інша супутня алергопатологія, а саме атопічний дерматит, алергічний риніт, а в деяких випадках мало місце поєднання цих станів (рис.3.3).

Групи обстежених

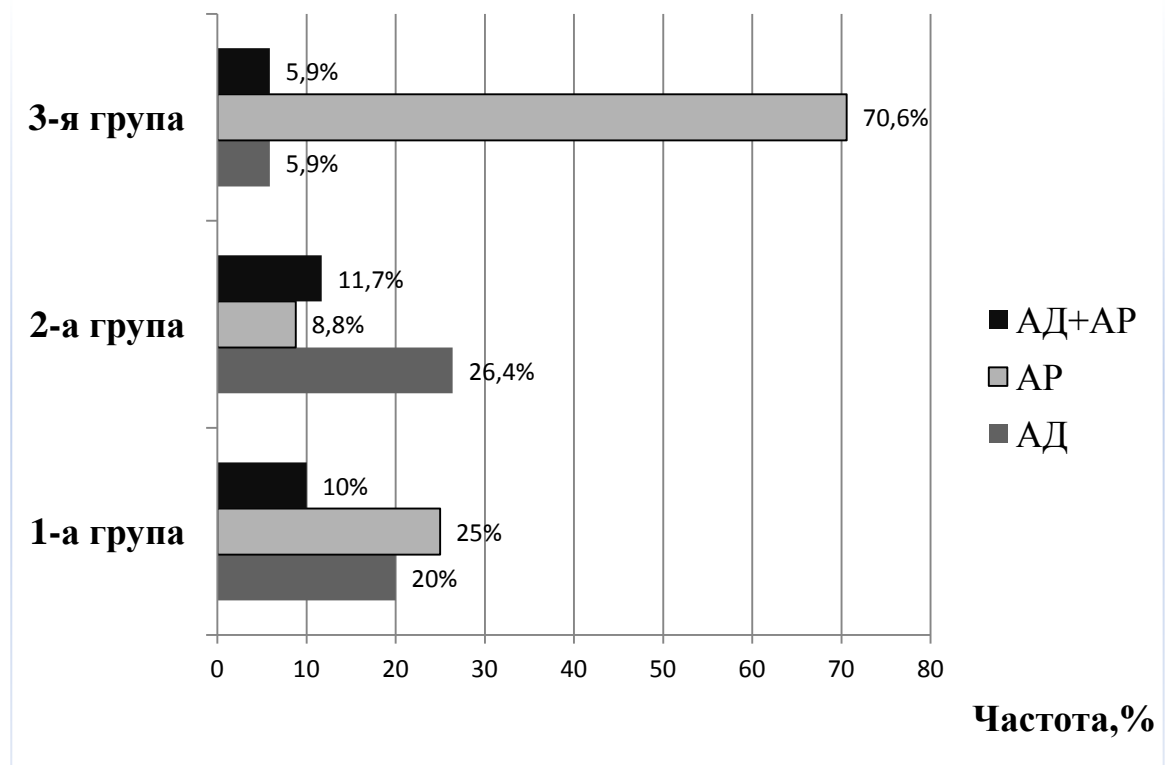


Рис.3.3. Відносна кількість дітей з супутньою алергійною патологією

Примітка: АД – атопічний дерматит, АР – алергічний риніт

Відмічено, що у половини дітей 1-ї ((55,0±7,8)%) та 2-ї груп ((47,0±8,5)%) звертала увагу наявність супутньої алергічної патології та майже у всіх дітей 3-ї групи ((82,4±9,2)%). Зі зростанням тяжкості перебігу БА збільшується кількість хворих на алергійний риніт ((70,6±11,0)%, $p=0,0131$), як сезонного (інтермітуючого), так і цілорічного (персистуючого), що може вказувати на спорідненість патогенетичних механізмів формування хвороби [70]. Під час проведення статистичної обробки визначений зв'язок між тяжкістю перебігу БА у дітей та наявною алергопатологією ($\chi^2=5,425$, $p<0,05$). За допомогою нормованого значення коефіцієнта Пірсона визначений середньої сили зв'язок між наявністю супутньої алергічної патології та тяжкістю перебігу захворювання ($C'=0,335$). Відмічено, що у дітей з супутньою алергічною патологією має місце високий відносний ризик ($RR=3,500$ [ДІ 1,080-11,343] $p<0,05$) формування саме важкого перебігу БА, що узгоджується з літературними даними [46].

Під час проведення більш детального аналізу встановлений відносно сильний зв'язок між наявністю алергічного риніту та тяжкістю перебігу БА ($C'=0,557$). Крім того, було з'ясовано, що ризик формування тяжкого перебігу БА у дітей з алергічним ринітом у 3,8 раз вищий ($RR=3,8$ [ДІ 1,557-9,360], $p<0,01$), що також підтверджується іншими дослідженнями [66].

Таблиця 3.4

Розподіл дітей, хворих на БА за тривалістю захворювання

Групи дітей з БА	Діти з тривалістю БА до 2 років		Діти з тривалістю БА 2-5 років		Діти з тривалістю БА більше 5 років		Усього	
	абс.	$p\% \pm s_p\%$	абс.	$p\% \pm s_p\%$	абс.	$p\% \pm s_p\%$	абс.	$p\% \pm s_p\%$
1-а група (n=40)	17	42,5±7,8	6	15,0±5,6	17	42,5±7,8	40	43,9 ±5,2*
2-а група (n=34)	9	26,4±7,5	9	26,4±7,5	16	47,0±8,5	34	37,4 ±5,0*
3-я група (n=17)	0	0,0±0,05	2	11,8±7,7	15	88,2±7,8	17	18,7 ±4,0*
Усього	26	28,5 ±4,7*	17	18,6 ±4,0*	48	52,7 ±5,2*	91	100,0± 0,01*

Примітка.* - % від загальної кількості хворих

З наведеної табл. 3.4 зроблено висновки, що серед обстежених 3-ої групи переважали діти з тривалістю захворювання більше 5 років ((88,2±7,8)%, $p=0,0001$). При міжгруповому порівнянні встановлено, що тривалість захворювання більше 5 років частіше відмічалась у дітей з тяжким перебігом захворювання ($p_{1-3}=0,0028$, $p_{2-3}=0,0068$). Це може вказувати на становлення БА як хронічного запального захворювання та підтверджувати логіку перебігу патологічного процесу.

У залежності від причин формування БА, її загострення у дітей діагностована атопічна або змішана форма захворювання. У більшості дітей

(69 ((75,8±4,5)%, p=0,0000)) зареєстрована атопічна форма захворювання, що свідчить про високий рівень сенсibiliзації дітей (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл дітей, хворих на БА за формою

Форма БА	Діти з БА					
	1-а група (n=40)		2-а група (n=34)		3-я група (n=17)	
	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %	n	p%±s _p %
Атопічна	38	95,0±3,4*	27	79,4±6,9*	4	23,5±10,3*
Змішана	2	5,0±3,4*	7	20,6±6,9*	13	76,5±10,3*

Примітка.* - % від загальної кількості дітей відповідної групи

Відмічено, що у 1-й та 2-й групах переважала кількість дітей з атопічною БА (p=0,0000 та p=0,0000 відповідно), в той час як в 3-й групі переважали хворі на змішану форму БА (p=0,0018). Під час проведення статистичної обробки визначено наявність зв'язку тяжкості перебігу та змішаною формою захворювання ($\chi^2=31,188$, p<0,01). При подальших розрахунках з використанням нормованого значення коефіцієнта Пірсона встановлений сильної сили зв'язок між тяжкістю перебігу та змішаною формою захворювання. Це може бути обумовлено не просто порушенням певної ланки в імунній системі, а патологічним процесом із залученням як клітинного так і гуморального ланцюгів, та дією змішаних чинників (як атопічних, так і інфекційних) на формування запального процесу.

При дослідженні анамнезу захворювання встановлено, що найбільш частою причиною загострення БА явились гостре респіраторне захворювання (31 випадок ((34,0±5,0)%) та пилковий фактор (18 дітей ((19,8±4,2)%) Менш частими причинами загострення відмічені такі як харчовий фактор, метеоумови, фізичне навантаження та контакт з алергеном (тваринами, побутова хімія тощо).

Таблиця 3.6

Частота основних скарг дітей з БА в періоді загострення (р%±s_p%)

Скарги	Діти з БА			р - при між-груповому порівнянні
	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)	
Кашель	90,0±4,7	91,1±4,9	88,2±7,8	p ₁₋₂ =0,8844 p ₁₋₃ =0,8233 p ₂₋₃ =0,7378
Задишка	80,0±6,3	85,3±6,0	82,3±9,2	p ₁₋₂ =0,5761 p ₁₋₃ =0,8620 p ₂₋₃ =0,7841
Підвищення температури тіла	17,5±6,0	14,7±6,0	17,6±9,2	p ₁₋₂ =0,8161 p ₁₋₃ =0,9276 p ₂₋₃ =0,7841
Головний біль	12,5±5,2	23,5±7,2	58,8±11,9	p ₁₋₂ =0,2140 p ₁₋₃ =0,0005 p ₂₋₃ =0,0143
Зниження апетиту	7,5±4,2	26,5±7,5	35,2±11,6	p ₁₋₂ =0,0323 p ₁₋₃ =0,0139 p ₂₋₃ =0,5582
Чхання	5,0±3,4	26,5±7,5	58,8±11,9	p ₁₋₂ =0,0130 p ₁₋₃ =0,0000 p ₂₋₃ =0,0257
Свербіж носа	10,0±4,7	14,7±6,0	47,0±12,1	p ₁₋₂ =0,5160 p ₁₋₃ =0,0028 p ₂₋₃ =0,0172
Нежить	32,5±7,4	44,1±8,5	41,2±11,9	p ₁₋₂ =0,3347 p ₁₋₃ =0,5657 p ₂₋₃ =0,8392

Аналізуючи приведені дані з табл.3.6, зазначено, що основними скаргами усіх обстежених були кашель та задишка. Також у значній кількості дітей відмічалася нежить. При між груповому порівнянні не встановлено статистично достовірної різниці, тобто основні скарги та частота їх реєстрації у дітей всіх груп не відрізняються між собою. Підвищення температури тіла у хворих на БА обумовлено наявністю ГРЗ та супутньою пневмонією. Частота наявності головного болю при між груповому порівнянні переважала у дітей 3-ї групи, а зниження апетиту - у дітей 2-ї та 3-ї груп, що вірогідніше за всього є наслідком гіпоксії. Чхання та свербіж носа частіше зустрічалися у дітей 3-ї групи. Ці обставини узгоджуються з тим, що у дітей 3-ї групи частіше діагностується супутній алергійний риніт.

При оцінці фізичного розвитку встановлено, що $(65,9 \pm 4,9)\%$ дітей мали середній фізичний розвиток; $(18,7 \pm 4,0)\%$ – вище середнього, $(11,1 \pm 3,3)\%$ – нижче середнього, $(3,3 \pm 1,9)\%$ - високий та $(1,0 \pm 1,0)\%$ хворих – низький фізичний розвиток. Індекс маси тіла значно не відрізнявся від норми та становив: у хворих 1 групи $18,44 \pm 3,45 \text{ кг/м}^2$; у хворих 2 групи – $17,79 \pm 3,83 \text{ кг/м}^2$; у хворих 3 групи – $20,41 \pm 6,25 \text{ кг/м}^2$.

За даними фізикального обстеження у більшості $((93,4 \pm 2,6)\%$, $p=0,0001$) хворих загальний стан розцінений як середньоважкий. Звертала на себе увагу наявність тих чи інших проявів бронхообструктивного синдрому, а саме: вимушене положення $((9,0 \pm 3,0)\%)$, блідий колір шкіри $((21,0 \pm 4,2)\%)$, експіраторна задишка $((78,0 \pm 4,3)\%)$, підвищення частоти дихання $((82,4 \pm 4,0)\%)$ та частоти серцевих скорочень $((67,0 \pm 4,9)\%)$ коробковий легеневий звук $((85,7 \pm 3,6)\%)$, жорстке дихання $((95,6 \pm 2,1)\%)$, сухі свистячі хрипи $((79,1 \pm 9,8)\%)$, посилений та подовжений видих $((81,3 \pm 9,4)\%)$. У певних хворих з супутнім діагнозом пневмонії відмічались змішана задишка $((2,2 \pm 1,5)\%)$ та вологі хрипи $((7,7 \pm 2,8)\%)$.

3.2 Клініко-лабораторна характеристика дітей обстежуваних груп

Усім дітям з БА було проведено обстеження згідно відповідного протоколу, яке включало лабораторні (загально-клінічні та біохімічні) та інструментальні дослідження. Статистичні характеристики деяких лабораторних показників (клінічних та біохімічних) наведені в табл. 3.8 та табл.3.9

У клінічному аналізі крові звертало на себе увагу підвищення рівня гемоглобіну крові у 11 пацієнтів ((12,0±3,4)%), що може бути обумовлено компенсаторною реакцією червоної крові на гіпоксію. У 10 хворих ((10,9±3,3)%) зареєстрований лейкоцитоз, що свідчить про активацію бактеріальної інфекції, ((7,7±2,8)%). Підвищення рівня нейтрофілів у 18 обстежуваних ((19,8±4,2)%) свідчить не тільки на користь бактеріальної інфекції, але також може бути проявом хронічного запального процесу. Нейтрофіли вивільняють різні ферменти, реактивний кисень, цитокіни, хемокіни та опосередковано впливають на запалення дихальних шляхів [92]. Наявність еозинофілії у 20 хворих ((22,0±4,3)%) можна вважати непрямим підтвердженням ролі еозинофілів у формування хронічного запалення. У 20 хворих ((22,0±4,3)%) зареєстровано підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Це розцінено як прояв неспецифічного запалення.

Таблиця 3.8

Статистичні характеристики клінічного аналізу крові дітей, хворих на БА в періоді загострення, Me (Lq; Uq)

Показник	Стат. показник	Діти з БА		
		1 група (n= 40)	2 група (n= 34)	3 група (n= 17)
1	2	3	4	5
Гемоглобін крові, г/л	Me (Lq; Uq) [min,max]	138 (133;149) (115;165)	139 (130;143) (116;160)	135 (125; 148) (112;164)

Продовження таблиці 3.8

1	2	3	4	5
Еритроцити, x10 ¹²	Me (Lq; Uq) [min,max]	4,4 (4,3; 4,6) (3,9;5,2)	4,4 (4,2;4,5) (3,9;4,8)	4,3 (4,1;4,7) (3,6;5,1)
Цвітовий показник	Me (Lq; Uq) [min,max]	0,94 (0,92;0,96) (0,90;1,07)	0,94 (0,92;0,96) (0,90;1,03)	0,94 (0,91;0,96) (0,90;0,98)
Лейкоцити x10 ⁹	Me (Lq; Uq) [min,max]	5,8 (4,3;7,2) (3,7;15,0)	5,7 (5,3;7,2) (3,0;14,0)	5,5 (5,0;6,0) (3,8;7,0)
Нейтрофіли, %	Me (Lq; Uq) [min,max]	60,5 (54,0;63,5) (27,0;85,9)	60,5 (51,5;63,5) (16,0;88,0)	60,0 (57,0;65,0) (21,0;89,0)
Лімфоцити, %	Me (Lq; Uq) [min,max]	34,0 (30,5;39,0) (7,0;63,0)	33,0 (30,5;40,0) (9,0;71,0)	35,0 (22,0;37,0) (8,0;66,0)
Еозинофіли, %	Me (Lq; Uq) [min,max]	2,0 (1,0;3,5) (1,0;14,0)	2,0 (1,0;5,5) (1,0;9,0)	3,0 (1,0;4,0) (1,0;25,0)
Моноцити, %	Me (Lq; Uq) [min,max]	4,0 (3,0;6,0) (2,0;16,0)	3,0 (2,0;5,0) (2,0;13,0)	5,0 (2,0;7,0) (2,0;10,0)
Швидкість осідання еритроцитів, мм/годину	Me (Lq; Uq) [min,max]	7,5 (5,0;15,5) (2,0;46,0)	8,0 (6,0;10,0) (3,0;20,0)	7,5 (5,0;11,0) (2,0;24,0)

Примітка. Me – медіана, Lq – нижній кватиль, Uq – верхній кватиль. min – мінімальне значення, max – максимальне значення

При оцінці біохімічних показників встановлено наступне: підвищений рівень сечової кислоти у 17 хворих ((18,7±4,0)%), що свідчить про порушення пуринового обміну, та також є несприятливим фоном для підтримки алергічного стану [80].

Таблиця 3.9

Статистичні характеристики біохімічних показників крові дітей з БА в періоді загострення

Показник	Стат. показник	Діти з БА		
		1 група (n= 40)	2 група (n= 34)	3 група (n= 17)
1	2	3	4	5
Гліко- протеїди, од.	n	38	26	11
	%	95,0	76,5	64,7
	Me (Lq; Uq)	0,35(0,29;0,44)	0,34(0,29;0,40)	0,38(0,31;0,49)
Сіро- мукоїд, од.	n	37	25	13
	%	92,5	73,5	76,5
	Me (Lq; Uq)	4,0(3,5;5,1)	3,9(3,4;5,0)	3,7(3,4;4,1)
Сечова кислота, ммоль/л	n	31	23	11
	%	77,5	67,6	64,7
	Me (Lq; Uq)	0,34(0,26;0,40)	0,25(0,21;0,37)	0,30(0,25;0,40)
Са, ммоль/л	n	28	18	14
	%	70,0	52,9	82,4
	Me (Lq; Uq)	2,3(2,0;2,42)	2,2(2,0;2,4)	2,0(1,9;2,26)
Р, ммоль/л	n	24	15	14
	%	60,0	44,1	82,4
	Me (Lq; Uq)	1,2(1,0;1,5)	1,3(1,2;1,6)	1,44(1,27;1,51)

Продовження таблиці 3.9

1	2	3	4	5
Загальний білок, г/л	n	40	29	15
	%	100,0	85,3	88,2
	Me (Lq; Uq)	71,8(69,5;76,5)	75,8(67,2;78,5)	76,7(66,1;78,9)
Альбуміни %	n	39	28	15
	%	97,5	82,4	88,2
	Me (Lq; Uq)	55,4(51,6;59,3)	56,4(52,0;60,2)	54,0(50,4;60,0)
α 1-глобуліни, %	n	38	28	15
	%	95,0	82,4	88,2
	Me (Lq; Uq)	4,8(3,0;6,8)	3,6(2,4;5,2)	4,7(2,9;5,8)
α 2-глобуліни, %	n	38	28	15
	%	95,0	82,4	88,2
	Me (Lq; Uq)	8,5(7,0;10,1)	9,0(6,5;12,0)	9,0(6,9;11,8)
β -глобуліни, %	n	38	28	15
	%	95,0	82,4	88,2
	Me (Lq; Uq)	10,7(9,5;12,2)	11,9(9,35;13,25)	11,0(10,0;12,2)
γ -глобуліни, %	n	39	28	15
	%	97,5	82,4	88,2
	Me (Lq; Uq)	19,6(16,8;23,4)	19,5(15,9;22,0)	20,0(18,0;21,9)

Примітка. n- кількість пацієнтів відповідної групи, яким було проведено визначення цього показника; % - відносна кількість пацієнтів відповідної групи, яким було проведено визначення цього показника; Me – медіана, Lq – нижній кватиль, Uq – верхній кватиль

У третини обстежуваних (32 дитини ((35,2 \pm 5,0)%) відмічено зниження рівня кальцію крові, що може бути обумовлене підвищеною проникністю судин. Наявність диспротеїнемії за рахунок підвищення рівня γ -глобулінів у дітей всіх груп свідчить про активацію імунної системи.

Одним із основних критеріїв визначення наявності загострення БА являється оцінка функції зовнішнього дихання (табл. 3.10), тому нами проведена оцінка параметрів цього дослідження.

Зазначено, що критерій Краскла-Уолліса Н за такими показниками як ФЖЕЛ (Н=12,40; p=0,0020), ОФВ-1 (Н=9,63; p=0,0081), МОШ-25 (Н=26,88; p=0,0000), МОШ-50 (Н=8,62; p=0,0013), у дітей з БА є високо значущим. Отже, рівень цих параметрів залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (тяжкості перебігу БА). Зниження рівнів параметрів об'ємних швидкостей видиху, а саме ОФВ₁, МОШ-25, МОШ-50, МОШ-75 свідчить про наявність обструктивних порушень функції зовнішнього дихання з переважанням дистальної обструкції, що притаманне саме для БА.

Таблиця 3.10

Статистичні характеристики показників функції зовнішнього дихання у дітей з БА в періоді загострення, (Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група n= 40	2-а група n= 34	3-я група n= 17
ФЖЕЛ,%	78,5(72,0; 83,0)	70,5(64,0; 79,0)	70,0(62,0; 85,0)
ОФВ-1,%	74,5(69,0; 79,0)	67,5 (60,0; 74,0)	70,0 (62,0; 79,0)
МОШ-25,%	61,5(51,5; 70,5)	38,5(35,0;43,0)	39,0 (29,0; 78,0)
МОШ-50,%	68,0(59,0; 72,5)	59,5(52,0;64,0)	58,0(43,0; 73,0)
МОШ-75,%	62,5(53,5; 70,5)	57,0(52,0; 62,0)	59,0 (42,0; 72,0)

При проведенні бактеріологічного обстеження слизової зіву у 15 хворих 1 групи, 10 дітей 2 групи та у 8 хворих 3 групи виявлена, у достовірному титрі, патогенна мікрофлора (Str.mitis, Coryn.xerosis, Str.pyogenes, Hem.influen, St.aureus, Ent.faecalis, Str.pneum., Esch.coli, Candida). Окрім цього при проведенні імуноферментного аналізу у 9 дітей 1 групи, 12 хворих 2 групи та 9 дітей 3 групи визначався позитивний результат на наявність хламідійно-мікоплазменної інфекції (IgG), що говорить про

зустріч організму дитини з цією інфекцією та може свідчити про можливу причетність її до формування патологічного процесу.

3.3. Оцінка стану імунної системи обстежених дітей

За своїм генезом бронхіальна астма (БА) є хронічним запальним захворюванням [92]. Зміни в імунній системі, що відбуваються при цьому, призводять до сенсibiliзації організму, розвитку запалення.

Формування і становлення імунної системи є результатом реалізації генетичної програми онтогенезу, для повноцінного завершення якої необхідна зовнішня і внутрішня антигенна стимуляція [44]. При пошкодженні будь-якої ланки імунітету може формуватися патологічний ланцюг, що в подальшому призводить до стійких змін в організмі. У формуванні запального процесу при БА, насамперед, беруть участь клітини імунної системи і особливу роль грають міжклітинні взаємозв'язки [90,166]. Імунна відповідь - це єдиний процес і стабільність стану імунної системи має велике значення для організму в цілому.

Запалення при БА є результатом змін в імунній системі: при наявності сенсibiliзації тривалий вплив антигену викликає активацію специфічних Т-лімфоцитів хелперів, які стимулюють синтез імуноглобуліну Е (IgE) В-клітинами. Т-лімфоцити можуть безпосередньо посилювати зростання, диференціацію, активацію і виживання клітин, які беруть участь у запальній реакції, тобто здійснюють прозапальний ефект і діють як клітини-хелпери [98]. В оцінці змін параметрів показників імунної системи у хворих з різними формами БА (атопічна, змішана) зберігається суперечливість. Це сприяє пошуку інших маркерів тяжкості запалення при даному захворюванні.

Статистичні характеристики деяких показників клітинного імунітету під час загострення БА представлено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Статистичні характеристики показників стану клітинного імунітету у дітей в періоді загострення БА, (Me (Lq; Uq))

Показник	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	
CD3, абс. x10 ⁹ /л	2,2* (1,7; 2,7)	2,3* (2,0; 2,6)	2,0 (1,5; 2,8)	1,6 (1,4; 1,9)
CD3,%	68 (62; 75)	71 (65; 75)	64* (59; 67)	69 (65; 73)
CD4, абс. x10 ⁹ /л	1,4* (0,9; 1,8)	1,4* (1,1; 1,9)	1,2** (0,9; 0,6)	0,9 (0,8; 1,1)
CD4,%	46* (38; 50)	41** (36; 46)	37 (34; 41)	37 (35; 40)
CD8, абс. x10 ⁹ /л	1,0* (0,7; 1,1)	1,0* (0,9; 1,2)	1,0** (0,74; 1,7)	0,7 (0,7; 0,8)
CD8,%	32 (29; 36)	29 (26; 32)	35** (29; 38)	30 (27; 32)
IRI	1,42** (1,16; 1,63)	1,50** (1,22; 1,69)	1,00 (0,90; 1,20)	1,2 (0,85; 1,57)
CD16, абс. x10 ⁹ /л	0,5* (0,4; 0,6)	0,7* (0,6; 0,9)	0,5* (0,5; 0,9)	0,3 (0,2; 0,3)
CD16,%	16* (12; 20)	19* (16; 23)	23* (19; 24)	12 (9; 14)

Примітка. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,05$.

Підвищення рівня CD3 абс. у дітей 1-ї та 2-ї груп може свідчити про порушення імунорегуляції. Відмічено збільшення як рівня абсолютної кількості CD4 (CD4 абс.), так і рівня CD8 абс. у всіх дітей хворих на БА в

періоді загострення, а також відсоткового рівня CD4% у дітей 1-ї та 2-ї груп. Рівень CD8% достовірно підвищувався тільки у дітей 3 групи. Одним із показників в оцінці стану імунної системи являється співвідношення CD4:CD8 (імунорегуляторний індекс (IRI)). Встановлено збільшення цього показника у дітей 1 та 2 груп, що може свідчити про активність процесу. Підвищення рівня НК-клітин (CD16) (як абсолютної кількості, так і %) у всіх дітей, хворих на БА, розцінено як наслідок наявності активного запального процесу.

Слід визнати, що критерій Краскла-Уолліса H за такими параметрами, як, CD22 абс., CD22%, CD16 абс., CD16% (табл.3.12) у хворих на БА є високо значущим. Отже, статистичні характеристики відповідних показників різних груп вірогідно відрізняються між собою, а рівень параметрів, які досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (тяжкості перебігу БА).

Таблиця 3.12

Рівні статистичної значущості під час множинного та попарного порівняння показників стану клітинного імунітету у дітей в періоді загострення БА

Показник	MW p ₁₋₂	MW p ₁₋₃	MW p ₂₋₃	KW H	p
CD3,абс.х10 ⁹ /л	0,202664	0,863699	0,235146	2,78	0,0955
CD3,%	0,430672	0,053861	0,006027	7,30	0,0069
CD4,абс.х10 ⁹ /л	0,393265	0,390705	0,169704	3,97	0,0464
CD4,%	0,030227	0,010064	0,083497	0,01	0,9169
CD8,абс.х10 ⁹ /л	0,272777	0,376292	0,753003	5,29	0,0213
CD8,%	0,008292	0,390705	0,014448	3,93	0,0473
IRI	0,636338	0,002388	0,006864	3,03	0,0817
CD16,абс.х10 ⁹ /л	0,000096	0,278885	0,115625	16,26	0,0001
CD16,%	0,015384	0,000596	0,051739	18,39	0,0000

Примітка. * p<0,017 (враховуючи поправку Бонферроні)

Відсутність статистичної значущості критерія Краскла-Уолліса за такими показниками як CD3 абс., CD4 абс., CD4%, CD8 абс., CD8% IRI дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників істотно не відрізняються в пацієнтів різних груп. Таким чином, одержані результати демонструють загальну тенденцію до підвищення показників клітинного імунітету у дітей всіх груп (табл.3.12).

В наведеній табл.3.13 зазначено, що рівень CD3 абс. зберігається підвищеним навіть поза активності процесу. При цьому, звертає увагу зниження рівня CD4 абс. у дітей 2 і 3 груп та збільшення рівня CD8 абс. у дітей 1 групи. Також відмічено достовірне зниження IRI у хворих 1, 2 та 3 груп в порівнянні з показником групи контролю, що опосередковано може вказувати на наявність хронічного запалення та активність імунітету. Це підтверджується і достовірним підвищенням рівня CD16 (абс. та %) у хворих всіх груп, що узгоджується з літературними даними [5]. Зниження рівня CD4-клітин може бути пояснено збільшеною міграцією їх у вогнище запалення слизової дихальних шляхів.

Встановлено достовірне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп в періоді загострення БА (відповідно 93,5(74,0;107,0) у.о., 90,0 (82;120) у.о., 132,0 (102;142) у.о., в порівнянні з показником дітей групи контролю 25,0 (19,0; 35,0) у.о., при $p < 0,01$). У періоді ремісії БА рівень ЦІК у дітей 1-ї та 2-ї груп достовірно знижувався (в 1-й групі – 86,0 (75,0; 92,0) у.о. ($T=68,5$; $p_{1\text{загострення-1ремісія}}=0,0345$), в 2-й групі – 77,0 (71,0; 96,5) у.о. ($T=12,5$; $p_{2\text{загострення-2ремісія}}=0,0024$)), але залишався достовірно вище показників групи контролю ($p_{\text{с-1ремісія}}=0,0000$; $p_{\text{с-2ремісія}}=0,0000$). У дітей 3-ї групи рівень ЦІК у періоді ремісії дорівнював 120,0 (93,5; 133,5) у.о., та достовірно не знижувався ($p_{3\text{загострення-3ремісія}}=0,3454$; $T=6,0$), залишаючись значно вище показника дітей групи контролю ($p_{\text{с-3ремісія}}=0,0000$). Це може вказувати на збереження хронічного запалення навіть поза активністю процесу.

Таблиця 3.13

Статистичні характеристики показників стану клітинного імунітету у дітей в періоді ремісії БА, (Me (Lq; Uq))

Показник	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=28)	2-а група (n=20)	3-я група (n=12)	
CD3, абс. x10 ⁹ /л	2,05* (1,90; 2,25)	1,85 (1,65; 2,05)	1,95 (1,65; 2,10)	1,6 (1,4; 1,9)
CD3,%	69 (67; 72)	70 (68; 72)	67 (65; 71)	69 (65; 73)
CD4, абс. x10 ⁹ /л	0,7 (0,6; 0,9)	0,5* (0,4; 0,7)	0,5** (0,3; 0,9)	0,9 (0,8; 1,1)
CD4,%	36 (33; 39)	32 (30; 36)	31** (29; 39)	37 (35; 40)
CD8, абс. x10 ⁹ /л	0,85** (0,75; 0,95)	0,90 (0,70; 0,90)	0,85 (0,75; 1,05)	0,7 (0,7; 0,8)
CD8,%	30 (29; 33)	29 (27; 33)	30 (26; 33)	30 (27; 32)
IRI	0,86* (0,70; 1,14)	0,71* (0,56; 0,85)	0,61* (0,41; 0,92)	1,2 (0,85; 1,57)
CD16, абс. x10 ⁹ /л	0,4* (0,3; 0,5)	0,5* (0,4; 0,6)	0,5* (0,4; 0,6)	0,3 (0,2; 0,3)
CD16,%	16* (12; 18)	15* (13; 18)	17* (15; 21)	12 (9; 14)

Примітка. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,05$.

Під час проведення аналізу статистичних характеристик показників гуморального імунітету в періоді загострення захворювання (табл.3.14) відмічено, що рівень CD22 (абс. та %) достовірно підвищувався у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, у порівнянні з показниками групи контролю, що може вказувати на дієвість імунної системи та активний синтез імуноглобулінів під впливом Т- лімфоцитів (CD4) (встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнями CD4 абс. та CD22 абс. у дітей 1-ї групи ($r=+0,61$ $p<0,05$) та 2-ї групи ($r=+0,60$ $p<0,05$)).

Таблиця 3.14

Статистичні характеристики показників стану гуморального імунітету у дітей в періоді загострення БА, (Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
CD22,абс. x10 ⁹ /л	0,8* (0,6; 0,9)	0,8* (0,7; 1,0)	0,6** (0,5; 0,9)	0,5 (0,4; 0,6)
CD22,%	24* (18; 27)	25* (19; 28)	28* (25; 31)	17 (12; 19)
IgG г/л	10,3 (8,4;11,5)	7,4** (6,1;11,0)	6,2* (5,6;9,0)	9,9 (8,09;12,32)
IgA г/л	2,0* (1,3;2,5)	2,2* (1,5;2,7)	1,4 (0,7;2,5)	1,2 (0,9;1,6)
IgM г/л	2,15* (1,75;2,6)	1,4** (0,95;2,0)	1,7* (1,2;2,0)	1,0 (0,82;1,12)
IgE МЕ/мл	456,1 (248;698)	577,0 (180,1;812,3)	249,3 (65,7;440,6)	-

Примітка. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p<0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p<0,05$.

Встановлені підвищені рівні IgA, IgM, IgE у обстежених та зниження показників IgG вірогідніше за всього являється наслідком змін у системі імунорегуляції.

Визначений високий рівень IgE може свідчити про переважаючий вплив Th2-цитокінового профілю на імунну відповідь при цьому захворюванні, що узгоджується з літературними даними [92,174].

Таблиця 3.15

Статистичні характеристики показників стану фагоцитарного ланцюгу імунітету у дітей у періоді загострення БА (Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
НФ, %	69,5* (62,0; 83,0)	74,0 (70,0; 91,0)	64,0* (55,0; 68,0)	83,0 (78,0; 88,0)
ФЧ	3,3* (2,8; 3,6)	3,8** (3,3; 4,8)	2,9* (2,7; 3,2)	4,5 (3,8; 4,9)
ІАН	0,86* (0,79; 0,97)	0,95* (0,82; 1,10)	0,82* (0,67; 0,96)	1,10 (1,00; 1,18)
МП (СЦК)	2,44** (2,32; 2,60)	2,39 (2,29; 2,71)	2,61 (2,15; 2,78)	2,56 (2,54; 2,58)
ЛКБ (СЦК)	1,19** (1,06; 1,24)	1,21 (1,17; 1,27)	0,95* (0,88; 1,16)	1,23 (1,22; 1,25)
NST -тест, %	7,0 (5,0; 10,0)	5,0* (3,0; 9,0)	4,0* (3,0; 8,0)	9,0 (7,0; 13,0)

Примітка. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,05$.

В наведеній табл. 3.15 відмічено зниження показників фагоцитарного ланцюгу імунітету в періоді загострення (нейтрофілів фагоцитуючих (НФ) у дітей 1-ї та 3-ї груп; фагоцитарного числа (ФЧ) – у всіх хворих БА; МП

(СЦК) – у дітей 1-ї групи; ЛКБ (СЦК) – у обстежених хворих 1-ї та 3-ї груп; NST -тесту – у хворих 2-ї та 3-ї груп), що також може сприяти розвитку захворювання та свідчити про зниження компенсаторних механізмів захисту.

Зазначено збереження змін в фагоцитарній ланці імунітету і в періоді ремісії (табл.3.16). Окрім цього звертає увагу і поява достовірної різниці між показниками у певних хворих та групи контролю, а саме: NST -тесту – у хворих 1-ї групи та НФ – у дітей 2-ї групи, що може говорити на користь зберігання патологічного процесу навіть після констатації ремісії. Ці обставини безумовно потребують подальшого вивчення.

Таблиця 3.16

Статистичні характеристики показників стану фагоцитарного ланцюгу імунітету у дітей в періоді ремісії БА (Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група (n=28)	2-а група (n=21)	3-я група (n=12)	Група контролю (n=15)
НФ	79,5 (66,0; 85,0)	69,0* (61,0; 74,0)	72,5 (63,5; 85,0)	83,0 (78,0; 88,0)
ФЧ	3,75* (2,95; 3,90)	4,1 (3,4; 5,0)	3,2* (2,65; 3,80)	4,5 (3,8; 4,9)
ІАН	0,91* (0,85; 0,99)	0,92 (0,85; 1,20)	0,92* (0,69; 0,98)	1,10 (1,00; 1,18)
МП (СЦК)	2,68** (2,52; 2,81)	2,36 (2,29; 2,60)	2,39 (2,11; 2,70)	2,56 (2,54; 2,58)
ЛКБ (СЦК)	1,16** (1,00; 1,32)	1,22 (1,12; 1,26)	0,81* (0,74; 0,88)	1,23 (1,22; 1,25)
NST -тест, %	5,0* (3,0; 7,5)	4,0* (4,0; 8,0)	4,0* (2,5; 7,5)	9,0 (7,0; 13,0)

Примітка. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,05$.

Висновки до розділу 3.

Доведено, що значущий вплив на формування тяжкого перебігу БА надається як високому рівню сенсibiliзації організму, так і впливу респіраторних інфекцій, що посилюють преморбідний біологічний дефект.

При проведенні аналізу клініко-анамнестичних даних хворих дітей на БА відмічено, що питому вагу у формуванні данної патології займають різноманітні патологічні стани, а саме патологічний перебіг вагітності та пологів у матерів, проведення ШВЛ в періоді новонародженості та недотримання рекомендацій щодо природного вигодовування (не прикладання до грудей, штучне вигодовування та нетривале грудне вигодовування). Наявність обтяженого алергоанамнеза та супутніх алергічних станів у значної частини дітей також є несприятливими чинниками у розвитку та підтримці сенсibiliзації організму. Слід зазначити наявність у багатьох дітей несприятливого преморбідного фону (патологія ЛОР-органів, перенесені оперативні втручання, патологія ШКТ, порушення обміну та ін.), частих гострих респіраторних захворювань, що також може впливати на подальший стан імунної системи та порушення її адекватного функціонування. При проведенні імунологічного обстеження дітей виявлені суттєві зміни в клітинному, гуморальному імунітеті та в фагоцитарному ланцюзі. Відмічено, що з наростанням тяжкості перебігу захворювання збільшується кількість дітей саме зі змішаною формою БА, що може бути обумовлено не тільки атопічними, але і залученими у патологічний процес іншими механізмами. Ці обставини, безсумнівно, потребують подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 4

СТАН ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ

Вивчення функціонального стану ендотелію судин при патології різних органів та систем є предметом активного дискутування дослідників [7,23,34,40,49,77]. Зазначено, що активація і/або пошкодження ендотелію має фундаментальне значення в розвитку широкого спектра патологічних процесів, в тому числі і в системі органів дихання [71,75]. Дослідженнями останніх років встановлено, що ендотеліальна дисфункція виступає як дебют судинних ускладнень і при бронхіальній астмі [35,50,68,75,83,185]. Разом з тим, питання щодо стану функції ендотелію при БА у дітей залишаються відкритими.

Участь ендотелію в регуляції системного та легеневого судинного тонузу здійснюється шляхом утворення і вивільнення вазодилатуючих і вазоконстрикторних речовин, зокрема ендотеліну-1 і ендотелій-залежного розслабляючого фактора - оксиду азоту (NO) [75]. Порушення метаболізму оксиду азоту відіграє провідну роль у дисфункції ендотелію. З огляду на короткий період напіврозпаду даної молекули, в експериментальних та клінічних роботах для оцінки загального синтезу NO набуло широкого поширення визначення кінцевих метаболітів - нітритів і нітратів, які є стійкими кінцевими продуктами NO [49].

Вивчали функціональний стан ендотелію судин у дітей з персистуючою БА з різним ступенем тяжкості в період загострення та в динаміці. Дослідження функції ендотелію включало визначення ендотелійзалежної дилатації плечової артерії, вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та визначення рівнів метаболітів оксиду азоту.

4.1. Характеристика стану функції ендотелію при бронхіальній астмі у дітей в періоді загострення

Відмічено, що значення вихідного діаметра ПА у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп перевищувала показники дітей групи контролю (табл.4.1). Діаметр ПА на 30 сек. не відрізнявся від показників дітей групи контролю, а діаметр ПА на 60 сек. збільшувався тільки у дітей 2-ї групи.

Збільшення радіусу артерій може призводити до суттєвого зниження судинного опору. При збільшенні об'ємної швидкості кровотоку виникає напруга зсуву мембрани ендотеліальної клітини судини. Ця напруга зсуву ініціює викид речовин, що призводить до дилатації або до звуження судини. При нормальній функції ендотелію у відповідь на збільшення об'ємної швидкості кровотоку судина розширюється, зберігаючи нормальне співвідношення об'єму крові і просвіту. Відсутність дилатації або спазм можна розглядати як дисфункцію ендотелію. При цьому значно зростає судинний опір [37].

Таблиця 4.1

Статистичні показники діаметрів ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді загострення в стані спокою та після компресії, (Me (Lq; Uq))

Показники	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
1	2	3	4	5
Діаметр ПА до проведення компресії, мм	3,45* (3,10; 4,10)	3,70* (3,40; 4,00)	3,50** (3,10; 4,20)	2,90 (2,10; 3,40)
Діаметр ПА після компресії на 30 сек., мм	3,75 (3,30; 4,40)	3,90 (3,60; 4,30)	3,70 (3,30; 4,40)	3,35 (2,70; 3,90)

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5
Діаметр ПА після компресії на 60 секунд, мм	3,75 (3,30; 4,40)	4,00** (3,60; 4,30)	3,80 (3,20; 4,40)	3,60 (2,60; 4,00)

Примітки (тут і далі в таблицях 4.2, 4.3, 4.5, 4.8, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.15, 4.18):

1. Me – медіана, Lq – нижній кuartиль, Uq – верхній кuartиль;
2. * рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,01$; ** рівень статистичної значущості при порівнянні з дітьми групи контролю при $p < 0,05$.

Встановлено статистично значуще зниження % приросту діаметра ПА на 30 сек. (ПД ПА 30), % приросту діаметра ПА на 60 сек. (ПД ПА 60) та статистично значуще потовщення КІМ ЗСА у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, в порівнянні з показниками групи контролю (табл. 4.2).

Після аналізу статистичних характеристик ультразвукових показників функції ендотелію у дітей з БА в періоді загострення слід визначити, що критерій Краскла-Уолліса H за такими параметрами як ПД ПА 30, ПД ПА 60, товщина КІМ ЗСА є високо значущим. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп вірогідно відрізняються між собою, а рівень параметрів, які досліджувалися, залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (тяжкості перебігу БА).

При послідовному порівнянні зазначених показників у дітей з БА в періоді загострення відмічені найбільш виражені зміни у пацієнтів з важким ступенем захворювання. Не встановлено достовірних відмінностей при порівнянні ПД ПА 30 між показниками дітей 2-ї та 3-ї груп та ПД ПА 60 між показниками дітей 1-ї та 2-ї груп.

Таблиця 4.2

**Статистичні характеристики показників ультразвукової
доплерографії сонної та ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в
періоді загострення, (Me (Lq; Uq))**

Показники	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
ПД ПА 30, %	7,36 (6,45; 9,30)	6,38 (5,26; 7,31)	6,25 (4,76; 6,66)	20,68 (18,75; 25,00)
KW ANOVA by Ranks: $H=47,87$, $p=0,0000$; MW U Test: $p_{1-2}=0,0009$; $p_{1-3}=0,0022$; $p_{2-3}=0,4744$; $p_{c-1}=0,0000$; $p_{c-2}=0,0000$; $p_{c-3}=0,0000$				
ПД ПА 60, %	7,14 (6,25; 9,52)	7,89 (5,88; 8,88)	5,55 (3,22; 6,66)	23,33 (17,07; 27,77)
KW ANOVA by Ranks: $H=43,20$, $p=0,0000$; MW U Test: $p_{1-2}=0,5633$; $p_{1-3}=0,0135$; $p_{2-3}=0,0038$; $p_{c-1}=0,0000$; $p_{c-2}=0,0000$; $p_{c-3}=0,0000$				
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,9; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	0,6 (0,5; 0,7)
KW ANOVA by Ranks: $H=49,37$, $p=0,0000$; MW U Test: $p_{1-2}=0,0046$; $p_{1-3}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0055$; $p_{c-1}=0,0000$; $p_{c-2}=0,0000$; $p_{c-3}=0,0000$				

Примітки (тут і далі в таблицях 4.3, 4.5, 4.9, 4.13, 4.11, 4.12, 4.15 та рисунках 4.1, 4.2, 4.4, 4.5):

1. KW ANOVA by Ranks- дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса для множинного порівняння; MW U Test - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння;
2. $p_{1,2,3}$ - показники хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, p_c - показники дітей контрольної групи.
3. при попарному порівнянні за рівень статистичної значущості, згідно з поправкою Бонферроні, обрано $p=0,017$.

Виявлені зміни можуть свідчити про наявність суттєвих порушень функціонального стану ендотелію судин вже при легкому перебігу

захворювання, а також говорити на користь можливого формування стійких порушень при середньоважкому перебігу захворювання. Ці обставини вимагають подальшого спостереження та вивчення.

При проведенні проби ендотеліязалежної вазодилатації до активації ендотеліального механізму призводить стимуляція ендотелію внаслідок деформації судинної стінки в момент «гемодинамічного удару», що виникає при швидкій декомпресії просвіту артерії. У відповідь на це виділяється ряд ендотеліязалежних вазоактивних медіаторів [37].

Таблиця 4.3

Статистичні характеристики метаболітів оксиду азоту при БА у дітей з різним ступенем тяжкості в періоді загострення, (Me (Lq; Uq))

Показники	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,18 (0,16; 0,22)	0,14 (0,12; 0,16)	0,11 (0,07; 0,12)	0,33 (0,27; 0,38)
KW ANOVA by Ranks: H=55,99, p= 0,0000 ; MW U Test: p₁₋₂=0,0001 ; p₁₋₃= 0,0000 ; p₂₋₃= 0,0002				
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	26,02 (21,14; 30,10)	21,31 (18,36; 27,14)	18,82 (14,53; 23,28)	41,19 (38,22; 43,23)
KW ANOVA by Ranks: H=44,01, p= 0,0000 ; MW U Test: p₁₋₂=0,0230 ; p₁₋₃= 0,0028 ; p₂₋₃= 0,0942				

Під час подальшої статистичної обробки проведений дисперсійний аналіз KW статистичних характеристик показників стану ендотеліальної функції (а саме метаболітів оксиду азоту) (табл.4.3). Встановлено, що критерій H за такими параметрами як S-нітрозотіол сироватки крові, NO₂+NO₃ сироватки крові високо значимий. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики відповідних показників різних груп достовірно відрізняються між собою, а рівні цих показників залежить від приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи. Найбільш суттєве зниженні рівнів цих показників

відмічено у пацієнтів 3-ї групи, що опосередковано може свідчити про активність запального процесу в стінці судини та значне порушення функції ендотелію.

У хворих всіх груп встановлене статистично значуще зниження рівнів S-нітрозотіола сироватки крові та NO₂+NO₃ сироватки крові, в порівнянні з дітьми групи контролю (рис. 4.1, 4.2).

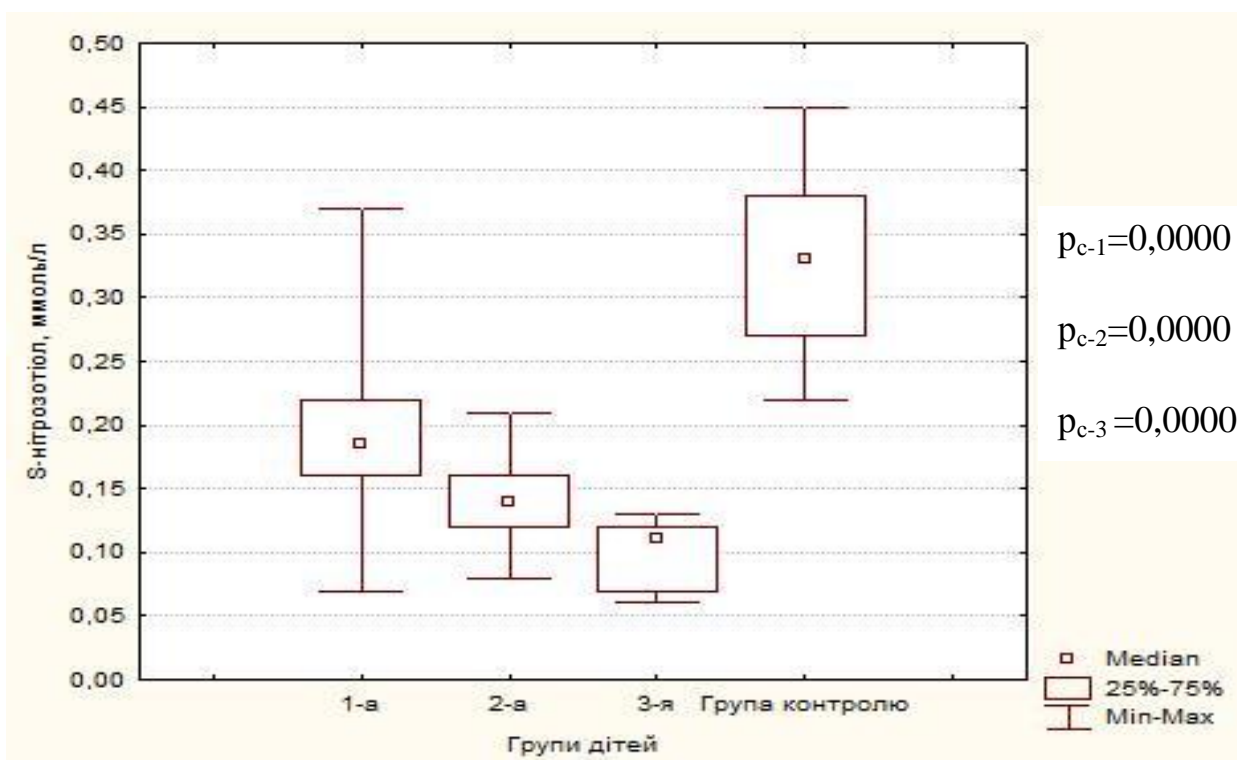


Рис. 4.1. Рівень S-нітрозотіола сироватки крові дітей з БА в періоді загострення в порівнянні з рівнем його у дітей групи контролю.

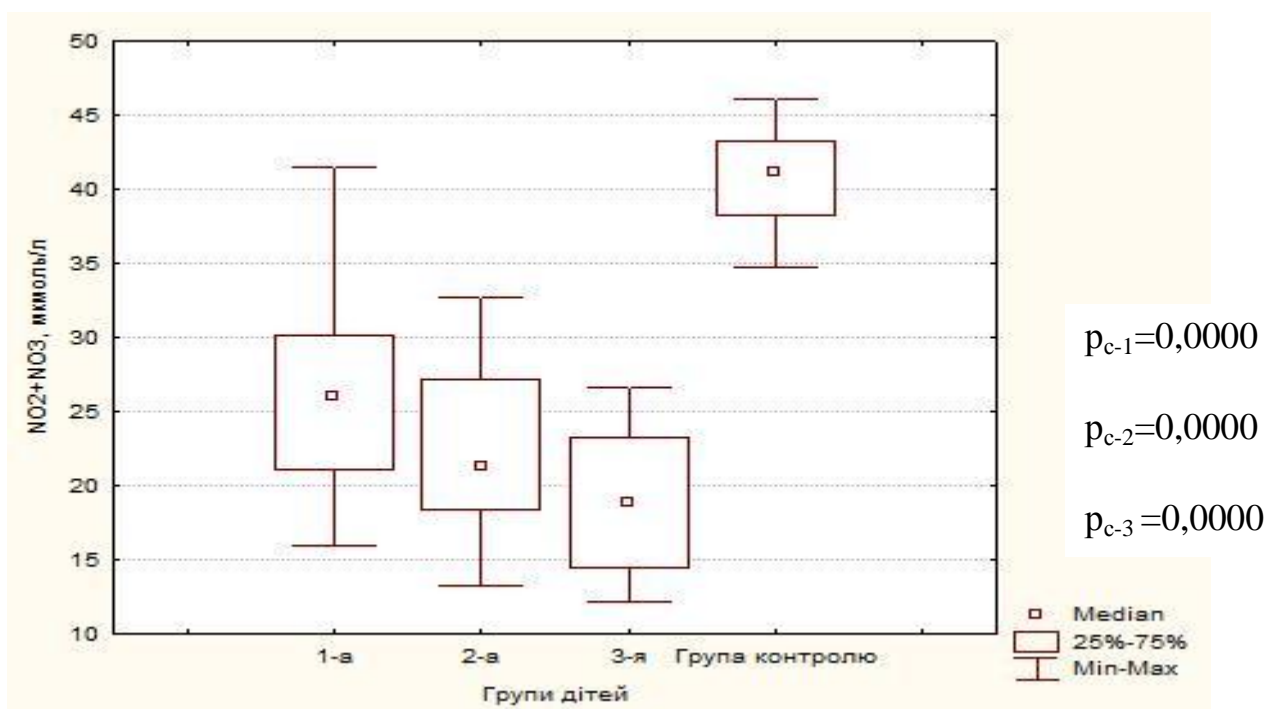


Рис. 4.2. Рівень NO₂+NO₃ сироватки крові дітей з БА в періоді загострення в порівнянні з рівнем цих метаболітів у дітей групи контролю.

Таблиця 4.4

Взаємозв'язки показників ендотелій залежної вазодилатації та метаболітів оксиду азоту у дітей в періоді загострення БА

Рівень S-нітрозотіола сироватки крові	Ультразвукові показники функції ендотелію	Рівень NO ₂ +NO ₃ сироватки крові
1-а група		
+0,6659*	ПД ПА 30	+0,4150*
+0,6614*	ПД ПА 60	+0,4172*
2-а група		
+0,5780*	ПД ПА 30	+0,4198*
+0,5731*	ПД ПА 60	+0,4145*
3-я група		
+0,5115*	ПД ПА 30	+0,5570*
+0,7893*	ПД ПА 60	+0,7488*

Примітка. * $p < 0,05$

Статистичне опрацювання встановило кореляційні зв'язки ультразвукових показників функції ендотелію та метаболітів оксиду азоту (табл.4.4). Ці обставини узгоджуються з даними літератури щодо формування ендотеліальної дисфункції [4,37,49,63], адже зниження рівнів метаболітів оксиду азоту призводить до погіршення тону судин.

Окрім ендотелійзалежної вазодилатації визначені параметри периферичного опору та еластичності ПА. Статистичні характеристики показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді загострення представлені в табл.4.5. Встановлені зміни показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей хворих на БА як до проведення компресії, так і після неї. Це може свідчити про погіршення пружно-еластичних властивостей стінки судини та підвищення її ригідності, що може призводити до порушення регуляції місцевого, системного кровотоку та перешкоджати повноцінному газообміну.

Таблиця 4.5

Статистичні характеристики показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді загострення (Me (Lq; Uq))

Показники (у.о.)	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)	Група контролю (n=15)
1	2	3	4	5
До проведення компресії				
Ri	0,90 (0,85; 0,95)	0,90 (0,85; 0,92)	0,92 (0,90; 1,00)	0,85 (0,80; 0,90)
$p_{c-1}= 0,0372$; $p_{c-2}= 0,0223$; $p_{c-3}= 0,0109$				
Pi	1,79 (1,60; 1,91)	1,82 (1,62; 1,91)	1,79 (1,76; 1,80)	1,40 (1,30; 1,60)

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5
$p_{c-1} = 0,0007$; $p_{c-2} = 0,0000$; $p_{c-3} = 0,0000$				
SD	7,6 (6,6; 8,8)	9,0 (7,46; 10,3)	9,1 (7,5; 10,0)	6,3 (5,0; 7,3)
$p_{c-1} = 0,0447$; $p_{c-2} = 0,0002$; $p_{c-3} = 0,0018$				
Після проведення компресії				
Ri	0,86 (0,81; 0,91)	0,91 (0,88; 0,95)	0,98 (0,90; 1,00)	0,80 (0,76; 0,85)
$p_{c-1} = 0,0004$; $p_{c-2} = 0,0000$; $p_{c-3} = 0,0000$				
Pi	1,5 (1,31; 1,60)	1,52 (1,40; 1,70)	1,9 (1,83; 2,00)	1,30 (1,10; 1,50)
$p_{c-1} = 0,0146$; $p_{c-2} = 0,0019$; $p_{c-3} = 0,0002$				
SD	6,7 (6,0; 7,4)	7,9 (6,85; 9,0)	8,0 (6,1; 8,8)	5,8 (4,7; 6,8)
$p_{c-1} = 0,0335$; $p_{c-2} = 0,0001$; $p_{c-3} = 0,0127$				

Примітка (тут і в табл. 4.12). Ri – індекс резистентності; Pi – пульсаційний індекс; SD – систолодіастолічне співвідношення.

З наведеної табл.4.6 слідує, що зазначені кореляційні зв'язки між показниками ФЗД та ендотелій-залежної дилатації ПА, а також показниками ФЗД та метаболітів оксиду азоту можуть свідчити не тільки про присутність ендотеліальної дисфункції у дітей з БА, але і про наявність взаємозв'язку порушення функції ендотелію судин та важкості бронхообструктивного синдрому. Звертає на себе увагу наявність позитивної кореляції показників ФЗД (ОФВ1, МОШ50, МОШ75), особливо з рівнем метаболітів оксиду азоту.

Ці обставини потребують більш детального пояснення, оскільки чим більший рівень зниження оксиду азоту, його метаболітів, тим більше слідувало чекати вираженішого БОС, оскільки між цими показниками існує певний паралелізм: при адекватному зниженні рівнів оксиду азоту мається адекватне зниження і показників ФЗД, при цьому не втрачаючи між собою

тісний взаємозв'язок. На вказану можливість свідчать показники кореляції рівнів S-нітрозотіола та NO₂+NO₃ сироватки крові, які вище для МОШ25 і закономірно знижуються з показниками МОШ50 та МОШ75, участь котрих притаманна саме для БА. Таким чином можна опосередковано судити про роль цих показників функції ендотелію у розвитку патологічного процесу при БА. Однак це припущення потребує більшого накопичення фактів та подальших пояснень.

Таблиця 4.6

Взаємозв'язки ультразвукових та біохімічних показників функції ендотелію та ФЗД у дітей в періоді загострення БА

Показник ФЗД	ПД ПА 30, %	ПД ПА 60, %	Рівень S-нітрозотіола сироватки крові, ммоль/л	Рівень NO ₂ +NO ₃ в сироватки крові, мкмоль/л
ФЖЕЛ,%	+0,419837*	+0,309423*	+0,563051*	+0,343797*
ОФВ1,%	+0,434395*	+0,223333*	+0,452522*	+0,243036*
МОШ25,%	+0,512306*	+0,173807	+0,544907*	+0,335779*
МОШ50,%	+0,263911*	+0,088706	+0,330355*	+0,052345
МОШ75,%	+0,199060	+0,087177	+0,232315*	+0,032543

Примітка.* p<0,05

Разом з тим, встановлені зворотні кореляційні зв'язки між ендотелійзалежною дилатацією ПА, рівнями метаболітів оксиду азоту та ЧД і ЧСС (табл.4.7). При наростанні БОС відмічено зниження рівнів метаболітів оксиду азоту та погіршення вазодилатуючої властивості судин. Збільшення ЧСС може бути розцінено як компенсаторна реакція на гіпоксію.

Окрім цього встановлений прямий кореляційний зв'язок товщини КІМ ЗСА та рівня ЦІК крові (r=+0,72; p<0,05), що також може вказувати на участь ендотелію в реалізації запалення при БА.

Таблиця 4.7

Взаємозв'язки ендотелійзалежної дилатації ПА, метаболітів оксиду азоту та ЧД і ЧСС у дітей в періоді загострення БА

Параметр	ПД ПА 30,%	ПД ПА 60, %	Рівень S-нітрозотіола сироватки крові, ммоль/л	Рівень NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л
ЧД, в хвилину	-0,51*	-0,21	-0,51*	-0,34*
ЧСС, в хвилину	- 0,32*	-0,33*	-0,27*	-0,24*

Примітка.* p<0,05

Проаналізовано функціональний стан ендотелію в залежності від тривалості захворювання табл.4.8.

Таблиця 4.8

Статистичні характеристики показників функції ендотелію в залежності від тривалості захворювання у дітей в періоді загострення БА

(Me (Lq; Uq))

Показник	1-а група		
	A (n=15)	Б (n=4)	В (n=15)
1	2	3	4
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,9; 1,0)
ПД ПА 30, %	7,50 (6,45; 9,52)	7,74 (6,36; 9,41)	7,14 (6,25; 7,89)
ПД ПА 60, %	7,31 (6,45; 11,11)	5,97 (4,60; 6,78)	7,31 (6,25; 8,51)
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,21 (0,17; 0,23)	0,17 (0,12; 0,21)	0,17 (0,11; 0,21)

Продовження таблиці 4.8

1	2	3	4
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	28,57 (23,94; 30,35)	26,75 (21,06; 32,20)	22,67 (18,61; 28,05)
	2-а група		
Товщина КІМ ЗСА, мм	А (n=9)	Б (n=8)	В (n=14)
	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	1,2 (1,0; 1,2)
ПД ПА 30, %	6,45 (5,88; 7,14)	7,40 (6,45; 7,79)	5,33 (4,87; 6,45)
ПД ПА 60, %	8,33 (7,14; 8,88)	9,09 (8,03; 10,12)	7,14 (5,40; 7,89)
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,15 (0,14; 0,16)	0,16 (0,14; 0,18)	0,12 (0,11; 0,14)
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	21,84 (19,89; 23,39)	27,18 (23,13; 28,64)	19,27 (17,66; 21,72)
3-я група			
Товщина КІМ ЗСА, мм	Б (n=2)		В (n=9)
	1,2 (1,1; 1,2)		1,2 (1,1; 1,3)
ПД ПА 30, %	6,45 (6,25; 6,66)		5,88 (4,76; 6,45)
ПД ПА 60, %	6,45 (6,25; 6,66)		5,26 (3,22; 6,66)
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,11 (0,11; 0,12)		0,09 (0,07; 0,11)
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	23,41 (20,24; 26,58)		18,60 (14,53; 20,78)

Примітка: А – підгрупа дітей з тривалістю захворювання до 2-х років; Б – підгрупа дітей з тривалістю захворювання 2-5 років; В – підгрупа дітей з тривалістю захворювання більше 5 років; n – кількість обстежених в групі.

Аналіз статистичних характеристик показників функціонального стану ендотелію судин у хворих на БА в періоді загострення в залежності від тривалості захворювання показав, що критерій Краскла-Уолліса Н за такими параметрами як товщина КІМ ЗСА, ПД ПА 30, ПД ПА 60, S-нітрозотіол сироватки крові та NO₂+NO₃ сироватки крові є високо значущим (табл.4.9).

Таблиця 4.9

Статистичні характеристики множинного та парного порівняння показників стану функції ендотелію у дітей при БА в періоді загострення в залежності від тривалості захворювання

Показник	KW ANOVA by Ranks	MW U Test
1	2	3
1-а група		
Товщина КІМ ЗСА, мм	H=49,36, p= 0,0000	p _{A-B} =0,0046; p _{A-B} = 0,0000; p _{B-B} = 0,0055
ПД ПА 30, %	H=47,87, p= 0,0000	p _{A-B} =0,0009; p _{A-B} = 0,0022; p _{B-B} = 0,4744
ПД ПА 60, %	H=43,20, p= 0,0000	p _{A-B} =0,5633; p _{A-B} = 0,0135; p _{B-B} = 0,0038
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	H=55,99, p= 0,0000	p _{A-B} =0,0001; p _{A-B} = 0,0000; p _{B-B} = 0,0002

Продовження таблиці 4.9

1	2	3
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	H=44,01, p= 0,0000	p _{A-B} =0,0230; p_{A-B}= 0,0028; p _{B-B} = 0,0942
2-а група		
Товщина КІМ ЗСА, мм	H= 30,56, p=0,0000	p _{A-B} =0,0982; p _{A-B} = 0,0297; p _{B-B} = 0,0759
ПД ПА 30, %	H= 34,10, p=0,0000	p _{A-B} =0,1358; p _{A-B} = 0,0406; p_{B-B}= 0,0063
ПД ПА 60, %	H= 33,89, p=0,0000	p _{A-B} =0,2109; p _{A-B} = 0,0587; p_{B-B}= 0,0051
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	H= 37,71, p=0,0000	p _{A-B} =0,3123; p _{A-B} = 0,0376; p_{B-B}= 0,0104
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	H= 32,36, p=0,0000	p _{A-B} =0,1489; p _{A-B} = 0,2313; p _{B-B} = 0,0243
3-я група		
Товщина КІМ ЗСА, мм	H= 18,64, p=0,0001	p _{B-B} = 0,5556
ПД ПА 30, %	H= 18,48, p=0,0001	p _{B-B} = 0,4093

Продовження таблиці 4.9

ПД ПА 60, %	N= 18,47, p=0,0001	p _{Б-В} = 0,4093
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	N= 18,59, p=0,0001	p _{Б-В} = 0,2888
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	N= 18,70, p=0,0001	p _{Б-В} = 0,1573

Примітка: А – підгрупа дітей з тривалістю захворювання до 2-х років; Б – підгрупа дітей з тривалістю захворювання 2-5 років; В – підгрупа дітей з тривалістю захворювання більше 5 років; n – кількість обстежених в групі.

Статистичні характеристики відповідних показників різних підгруп вірогідно відрізняються між собою, а рівень досліджених параметрів залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої підгрупи (тривалості БА). Найбільш виражені зміни зафіксовані у пацієнтів 1-ї групи з тривалістю захворювання більше 5 років. У дітей 2-ї групи є тенденція до наростання ступені тяжкості ендотеліальної дисфункції в залежності від тривалості захворювання. А ось у дітей 3-ї групи не встановлено достовірних відмінностей під час порівняння вказаних показників у підгрупах.

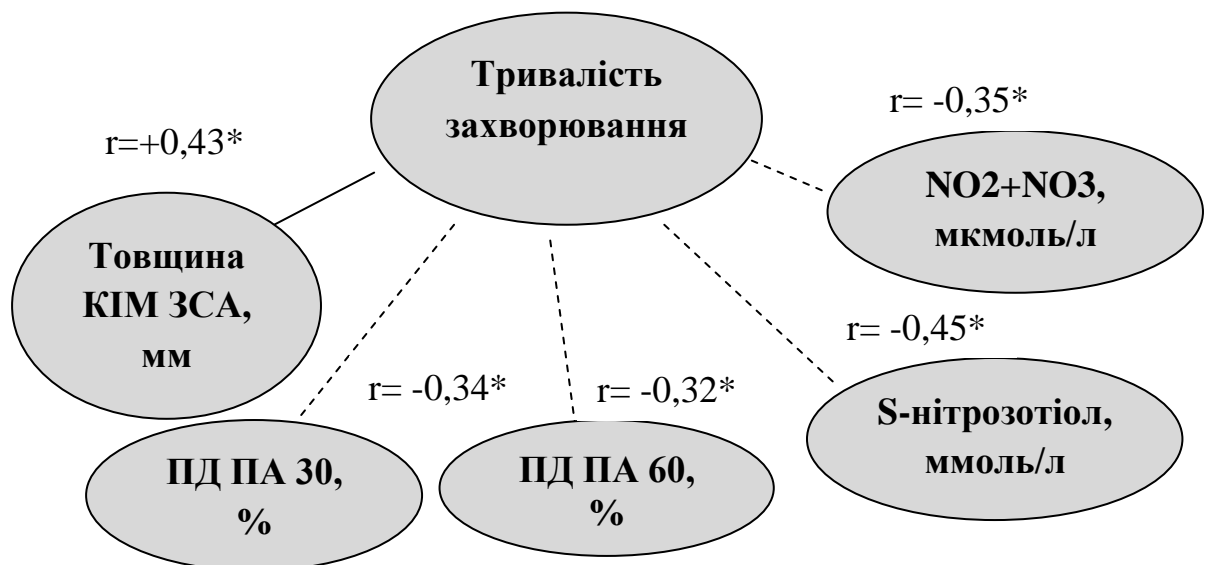


Рис. 4.3 Інтеркореляційні зв'язки показників функції ендотелію та тривалості захворювання у дітей в періоді загострення БА

Примітка. *- p<0,05

Це може свідчити про те, що при тяжкому перебігу БА наростання вираженості порушення функції ендотелію залежить не тільки від тривалості захворювання, але присутні і інші механізми, які підтримують патологічний процес.

Проведено кореляційний аналіз показників функції ендотелію та тривалості захворювання у хворих з БА в періоді загострення (рис. 4.3).

Відмічено, що ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить від тривалості захворювання.

4.2. Характеристика стану функції ендотелію при бронхіальній астмі у дітей в періоді ремісії.

Статистичні показники діаметрів ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді ремісії в стані спокою та після компресії представлені в табл.4.10.

Таблиця 4.10

Статистичні показники діаметрів ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді ремісії в стані спокою та після компресії, (Me (Lq; Uq))

Показники	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)	
1	2	3	4	5
Діаметр ПА до проведення компресії, мм	3,35* (3,00; 3,95)	3,60* (3,20; 4,00)	3,50* (3,30; 4,10)	2,90 (2,10; 3,40)
Діаметр ПА після компресії на 30 секунд, мм	3,75 (3,35; 4,35)	3,90 (3,50; 4,40)	3,70 (3,40; 4,30)	3,35 (2,70; 3,90)

Продовження таблиці 4.10

Діаметр ПА після компресії на 60 секунд, мм	3,80 (3,40; 4,35)	4,00** (3,50; 4,30)	3,80 (3,50; 4,30)	3,60 (2,60; 4,00)
---	----------------------	------------------------	----------------------	----------------------

Вихідний діаметр ПА у всіх дітей, хворих на БА в періоді ремісії, а також діаметр ПА після компресії на 60 сек. у пацієнтів 2-ї групи, в порівнянні з показником дітей групи контролю, достовірно збільшується. Це може вказувати на збереження порушення функції ендотелію судин у хворих на БА і в періоді ремісії.

Таблиця 4.11

Статистичні характеристики показників ультразвукової доплерографії сонної та ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді ремісії, (Me (Lq; Uq))

Показники	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)	
ПД ПА 30, %	9,71 (8,57; 10,30)	8,00 (6,66; 10,00)	5,88 (5,40; 6,45)	20,68 (18,75; 25,00)
KW ANOVA by Ranks: H=58,75, p= 0,0000 ; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,0240; p ₁₋₃ = 0,0000 ; p ₂₋₃ = 0,0002 ; p _{c-1} = 0,0000 ; p _{c-2} = 0,0000 ; p _{c-3} = 0,0000				
ПД ПА 60, %	11,27 (8,28; 13,33)	10,12 (8,88 11,76)	8,33 (6,45; 8,82)	23,33 (17,07; 27,77)
KW ANOVA by Ranks: H=46,02, p= 0,0000 ; MW U Test: p ₁₋₂ =0,2952; p ₁₋₃ = 0,0010 ; p ₂₋₃ = 0,0005 ; p _{c-1} = 0,0000 ; p _{c-2} = 0,0000 ; p _{c-3} = 0,0000				
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,8 (0,8; 0,9)	1,0 (0,8; 1,1)	1,1 (1,1; 1,2)	0,6 (0,5; 0,7)
KW ANOVA by Ranks: H=60,75, p= 0,0000 ; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,0019; p ₁₋₃ = 0,0000 ; p ₂₋₃ = 0,0000 ; p _{c-1} = 0,0000 ; p _{c-2} = 0,0000 ; p _{c-3} = 0,0000				

Під час визначення ендотелійзалежної дилатації ПА у дітей, хворих на БА, відмічене зниження ПД ПА 30 та ПД ПА 60 у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп в періоді ремісії, в порівнянні з показниками групи контролю. Також у цих хворих відмічено потовщення КІМ ЗСА (табл. 4.11).

Статистичне опрацювання даних показників ультразвукової доплерографії сонної та ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді ремісії визначив, що критерій Краскла-Уолліса Н за всіма параметрами є високо значущим. Статистичні характеристики відповідних показників різних груп вірогідно відрізняються між собою, а рівень досліджуваних параметрів залежить від тяжкості перебігу БА (належності пацієнта до тієї чи іншої групи).

Найбільш істотні зміни відмічено у дітей з тяжким перебігом захворювання, однак під час послідовного порівняння зазначених показників у дітей з БА в періоді ремісії не встановлено статистично значущих відмінностей при порівнянні ПД ПА 30, ПД ПА 60 та товщини КІМ ЗСА між дітьми 1-ї та 2-ї груп. Ці обставини можуть вказувати на те, що і в періоді ремісії у дітей навіть з легким перебігом захворювання зберігаються стійкі зміни в ендотелії судин, тим самим визначаючи в значній мірі клінічний перебіг і прогресування патологічного процесу. Судинні зміни, які характеризуються потовщенням судинної стінки вже на ранніх етапах захворювання та зберігаючись в періоді ремісії, можуть вказувати на інфільтрацію судинної стінки запальними клітинами, що може мати істотне значення для змін судинного тонуусу і формування бронхоспастичного синдрому.

Запальні пошкодження легеневої тканини при БА обумовлюють порушення її метаболічних функцій [90], а хронічна гіпоксія підтримує патологічний процес. Оксид азоту, беручи участь в регуляції судинного опору, опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотелійзалежних вазодилататорів (ацетилхоліну, гістаміну), також перешкоджає здійсненню надмірних ефектів інших вазоконстрикторів [3]. При тривалому впливі

пошкоджуючих факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення) виникає порушення функції ендотелію, і відповіддю на звичайні стимули стають вазоконстрикція, проліферація елементів судинної стінки [23].

Аналіз статистичних характеристик показників метаболітів оксиду азоту в дітей із БА в періоді ремісії з'ясував наявність статистичної значущості критерія Краскла-Уолліса за такими параметрами як S-нітрозотіол сироватки крові, NO₂+NO₃ сироватки крові високо значущий (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Статистичні характеристики метаболітів оксиду азоту при БА у дітей з різним ступенем тяжкості в періоді ремісії, (Me (Lq; Uq))

Показники	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)	
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,26 (0,22; 0,31)	0,19 (0,18; 0,24)	0,18 (0,14; 0,19)	0,33 (0,27; 0,38)
KW ANOVA by Ranks: H=43,83, p= 0,0000 ; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,0002 ; p ₁₋₃ = 0,0000 ; p ₂₋₃ = 0,0132				
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	35,47 (32,00; 42,01)	28,73 (25,23; 34,48)	26,18 (22,57; 32,42)	41,19 (38,22; 43,23)
KW ANOVA by Ranks: H=40,82, p= 0,0000 ; MW U Test: p ₁₋₂ = 0,0001 ; p ₁₋₃ = 0,0000 ; p ₂₋₃ = 0,0645				

Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики даних показників різних груп достовірно відрізняються між собою, а рівні цих показників залежить від приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи, з різною тяжкістю перебігу БА. Дане ствердження підтверджують результати попарного послідовного порівняння рівнів цих показників.

Встановлено статистично значуще зниження рівня S-нітрозотіола та рівня NO₂+NO₃ в сироватці крові у дітей, хворих на БА в періоді ремісії, порівняно з показниками групи контролю (рис.4.4, 4.5).

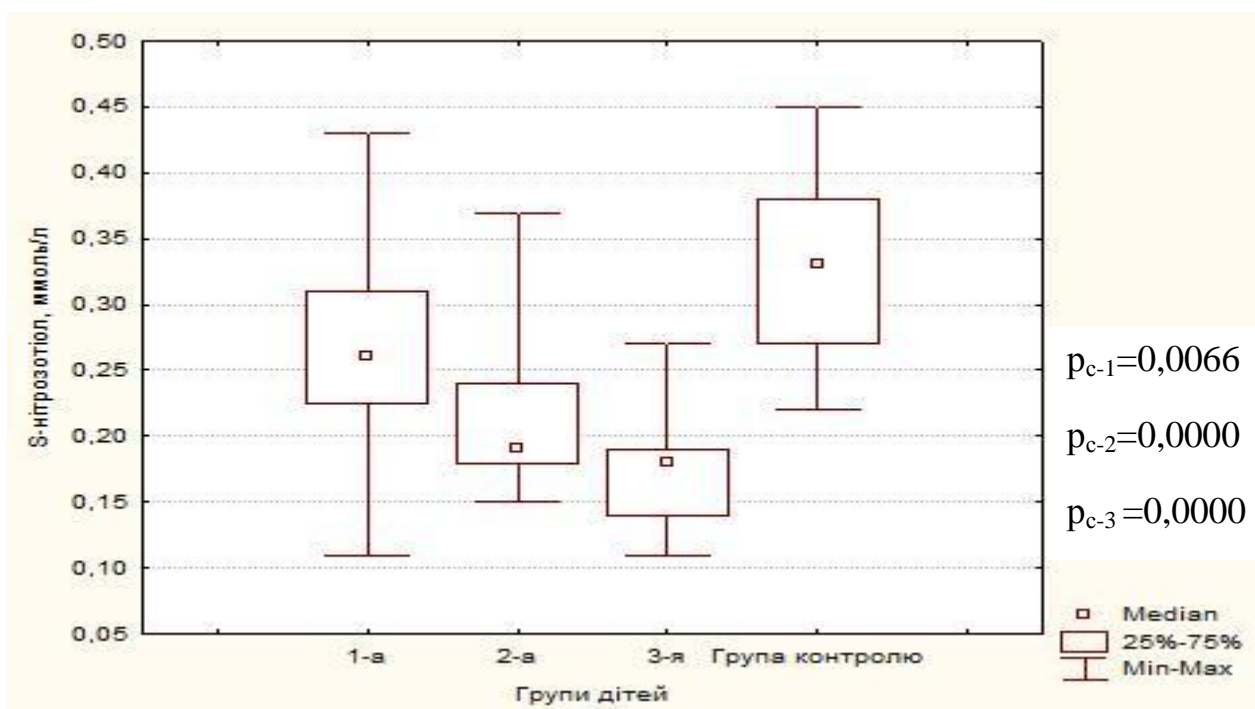


Рис. 4.4. Рівень S-нітрозотіола сироватки крові дітей з БА в періоді ремісії в порівнянні з рівнем його у дітей групи контролю.

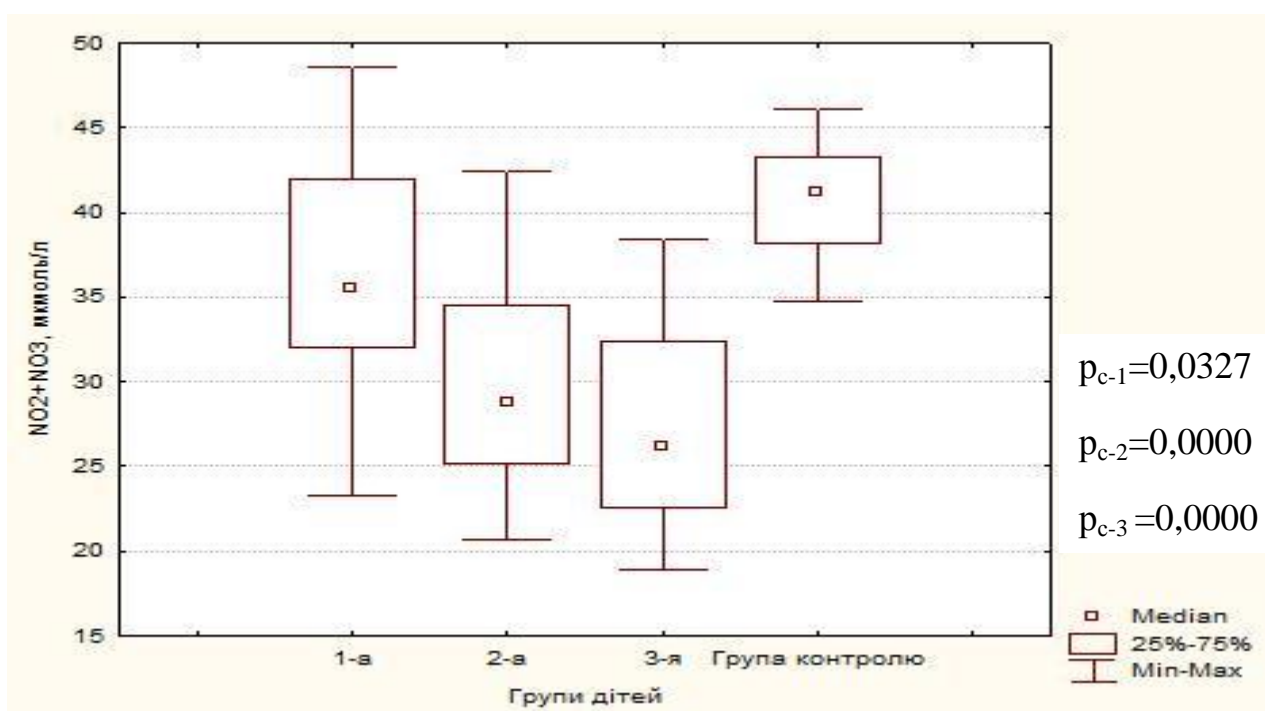


Рис. 4.5. Рівень NO₂+NO₃ сироватки крові дітей з БА в періоді ремісії в порівнянні з рівнем цих метаболітів у дітей групи контролю.

Зниження рівнів метаболітів NO вказують на дефіцит NO-залежної функції ендотелію [25].

Звертає увагу, що має місце зниження не тільки рівня NO₂+NO₃ в сироватці крові, але і рівня S-нітрозотіола. З літературних джерел відомо, що частина синтезованого оксиду азоту може зв'язуватися в комплекси, утворюючи фізіологічно активне депо. Основними формами депонування і транспорту оксиду азоту є S –нітрозотіоли [3]. Отже можна говорити не тільки про наявність ендотеліальної дисфункції у дітей з БА, а й стійкий патологічний процес, що зберігається і в періоді ремісії та може призводити до декомпенсації процесів регуляції судинного тону та мікроциркуляції.

Таблиця 4.13

Статистичні характеристики показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді ремісії, (Me (Lq; Uq))

Показ- ники, у.о.	Діти з БА			Група контролю (n=15)
	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)	
До проведення компресії				
Ri	0,80 (0,76; 0,83)	0,84 (0,82; 0,88)	0,89 (0,85; 0,91)	0,85 (0,80; 0,90)
p_{c-1}= 0,0113; p_{c-2}= 0,9481; p_{c-3}= 0,1309				
Pi	1,42 (1,32; 1,52)	1,53 (1,38; 1,65)	1,58 (1,48; 1,62)	1,40 (1,30; 1,60)
p_{c-1}= 0,9623; p_{c-2}= 0,2328; p_{c-3}= 0,0728				
SD	6,98 (6,06; 7,50)	7,18 (6,30; 7,71)	7,00 (5,10; 8,20)	6,30 (5,00; 7,30)
p_{c-1}= 0,3351; p_{c-2}= 0,1344; p_{c-3}= 0,7057				
Після проведення компресії				
Ri	0,76 (0,73; 0,81)	0,84 (0,81; 0,87)	0,90 (0,86; 0,93)	0,80 (0,76; 0,85)
p_{c-1}= 0,1987; p_{c-2}= 0,0083; p_{c-3}= 0,0002				
Pi	1,29 (1,22; 1,38)	1,39 (1,29; 1,48)	1,54 (1,45; 1,59)	1,30 (1,10; 1,50)
p_{c-1}= 0,4110; p_{c-2}= 0,0393; p_{c-3}= 0,0036				
SD	6,05 (5,35; 6,76)	6,29 (5,41; 7,00)	5,70 (5,20; 7,50)	5,80 (4,70; 6,80)
p_{c-1}= 0,5328; p_{c-2}= 0,2122; p_{c-3}= 0,6640				

Отже, в період клінічної ремісії виявлено зменшення вираженості ендотеліальної дисфункції. За даними літератури, у хворих на хронічні запальні захворювання органів дихання порушення гемодинамічного і метаболічного гомеостазу в результаті значного імунокомплексного пошкодження судин мікроциркуляторного русла легень негативно позначається на загальній динаміці тканинної запальної реакції і є одним з механізмів хронізації та прогресування патологічного процесу [90].

Показники периферичного опору та еластичності ПА у дітей, хворих на БА в періоді ремісії наведено в табл.4.13.

Не встановлені достовірні відмінності під час порівняння ультразвукових показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей, хворих на БА, в періоді ремісії та дітей групи контролю.

У пацієнтів всіх груп в періоді ремісії відмічені незначні інтеркореляційні зв'язки між ультразвуковими показниками функції ендотелію та ФЗД в періоді ремісії (табл.4.14). Однак зберігається позитивний кореляційний зв'язок метаболітів оксиду азоту та показників ФЗД.

Таблиця 4.14

Взаємозв'язки ультразвукових та біохімічних показників функції ендотелію та ФЗД у дітей при БА в періоді ремісії

Показник ФЗД	ПД ПА 30	ПД ПА 60	Рівень S-нітрозотіола сироватки крові	Рівень NO ₂ +NO ₃ в сироватки крові
ФЖЕЛ	+0,198899	+0,226357	+0,298965*	+0,380315*
ОФВ1	+0,242092*	+0,224594	+0,307736*	+0,338731*
МОШ25	+0,160357	+0,176025	+0,140654	+0,090490
МОШ50	+0,180654	+0,160994	+0,255525*	+0,219827
МОШ75	+0,092783	+0,277534*	+0,253555*	+0,285854*

Примітка.* p<0,05

Проаналізовані зв'язки показників функції ендотелію і параметрів дихання і серцебиття у дітей в період ремісії БА (табл. 4.16). Зазначено збільшення зворотнього кореляційного зв'язку показників функції ендотелію та ЧСС в порівнянні з періодом загострення, дані яких наведено вище. А ось сила зв'язку рівнів метаболітів оксиду азоту та ЧД декілька слабшає. Збереження взаємозв'язків показників функції ендотелію та параметрів дихання та серцебиття можуть свідчити про продовження патологічного процесу.

Окрім цього зберігається прямий кореляційний зв'язок між товщиною КІМ ЗСА та рівнем ЦІК крові ($r=+0,63$; $p<0,05$).

Таблиця 4.16

Взаємозв'язки ендотеліозалежної дилатації ПА, метаболітів оксиду азоту та ЧД і ЧСС у дітей в періоді ремісії БА

Параметр	ПД ПА 30, %	ПД ПА 60, %	Рівень S-нітрозотіола сироватки крові, ммоль/л	Рівень NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л
ЧД, в хвилину	-0,49*	-0,43*	-0,33*	-0,26*
ЧСС, в хвилину	- 0,56*	-0,58*	-0,43*	-0,35*

Примітка. * $p<0,05$

З огляду на збереження ознак ендотеліальної дисфункції у дітей з БА в періоді ремісії проаналізовано стан функції ендотелію в залежності від тривалості захворювання поза активності процесу (табл.4.15).

Під час попарного порівняння не встановлено достовірної різниці між підгрупами ($p>0,05$), отже ознаки порушення функції ендотелію присутні у всіх хворих на БА, незалежно від ступені тяжкості захворювання.

Таблиця 4.15

**Статистичні характеристики показників функції ендотелію в залежності
від тривалості захворювання при БА у дітей в періоді ремісії
(Me (Lq; Uq))**

Показник	1-а група		
	А (n=16)	Б (n=6)	В (n=18)
1	2	3	4
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,8(0,7; 0,9)	0,8(0,8; 0,9)	0,8(0,8; 0,9)
ПД ПА 30, %	10,00 (9,37; 10,96)	9,60 (8,57; 10,00)	9,52 (8,10; 10,00)
ПД ПА 60, %	12,34 (8,53; 13,42)	9,84 (7,14; 13,33)	10,35 (8,69; 12,50)
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,27 (0,23; 0,31)	0,26 (0,21; 0,29)	0,24 (0,22; 0,31)
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	36,94 (33,55; 41,93)	35,79 (35,17; 39,32)	34,12 (31,09; 43,00)
	2-а група		
	А (n=9)	Б (n=9)	В (n=16)
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,9(0,8; 1,0)	0,9(0,9; 1,0)	1,0(0,9; 1,1)
ПД ПА 30, %	8,10 (6,89; 9,09)	9,37 (7,89; 10,00)	7,01 (6,03; 10,26)
ПД ПА 60, %	10,25 (8,88; 10,81)	10,25 (9,52; 12,50)	9,83 (8,59; 11,52)
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,19 (0,19; 0,24)	0,19 (0,18; 0,24)	0,19 (0,17; 0,23)

Продовження таблиці 4.15

1	2	3	4
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	28,96 (26,50; 33,73)	33,24 (27,45; 33,93)	26,92 (24,59; 34,95)
Товщина КІМ ЗСА, мм	3-я група		
	Б (n=2)		В (n=15)
	1,1 (1,1; 1,1)		1,2 (1,1; 1,2)
ПД ПА 30, %	6,45 (6,45; 6,45)	5,88 (5,00; 6,89)	
ПД ПА 60, %	8,06 (6,45; 9,67)	8,33 (6,06; 8,82)	
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	0,16 (0,15; 0,18)	0,18 (0,13; 0,21)	
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові	32,67 (32,42; 32,93)	23,63 (22,19; 30,47)	

Примітка: А – підгрупа дітей з тривалістю захворювання до 2-х років; Б – підгрупа дітей з тривалістю захворювання 2-5 років; В – підгрупа дітей з тривалістю захворювання більше 5 років; n – кількість обстежених в групі.

При порівнянні показників функції ендотелію у дітей, хворих на БА, в залежності від тривалості захворювання з показниками дітей групи контролю (табл.4.16) відмічені достовірні відмінності майже за всіма ознаками.

Таблиця 4.16

Рівень статистичної значущості при порівнянні показників стану функції ендотелію у дітей при БА в періоді ремісії в залежності від тривалості захворювання та показників дітей групи контролю

Показник	1-а група	2-а група	3-я група
1	2	3	4
Товщина КІМ ЗСА, мм	$p_{c-A}=0,0003$	$p_{c-A}=0,0005$	$p_{c-B}=0,0253$
	$p_{c-B}=0,0016$	$p_{c-B}=0,0001$	$p_{c-B}=0,0000$
	$p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-B}=0,0000$	

Продовження таблиці 4.16

ПД ПА 30, %	$p_{c-A}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0004$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-A}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-B}=0,0253$ $p_{c-B}=0,0000$
ПД ПА 60, %	$p_{c-A}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0009$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-A}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0000$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-B}=0,0253$ $p_{c-B}=0,0000$
S-нітрозотіол сироватки крові, ммоль/л	$p_{c-A}=0,0255$ $p_{c-B}=0,0292$ $p_{c-B}=0,0329$	$p_{c-A}=0,0003$ $p_{c-B}=0,0034$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-B}=0,0253$ $p_{c-B}=0,0000$
NO ₂ +NO ₃ сироватки крові, мкмоль/л	$p_{c-A}=0,0752$ $p_{c-B}=0,1391$ $p_{c-B}=0,0764$	$p_{c-A}=0,0003$ $p_{c-B}=0,0009$ $p_{c-B}=0,0000$	$p_{c-B}=0,0253$ $p_{c-B}=0,0000$

Примітка: А – підгрупа дітей з тривалістю захворювання до 2-х років; Б – підгрупа дітей з тривалістю захворювання 2-5 років; В – підгрупа дітей з тривалістю захворювання більше 5 років; n – кількість обстежених в групі.

У дітей 1-ї групи в періоді ремісії БА рівень S-нітрозотіола та NO₂+NO₃ сироватки крові суттєво не відрізнявся від показників групи контролю, хоча зберігалась тенденція до зниження цих параметрів.

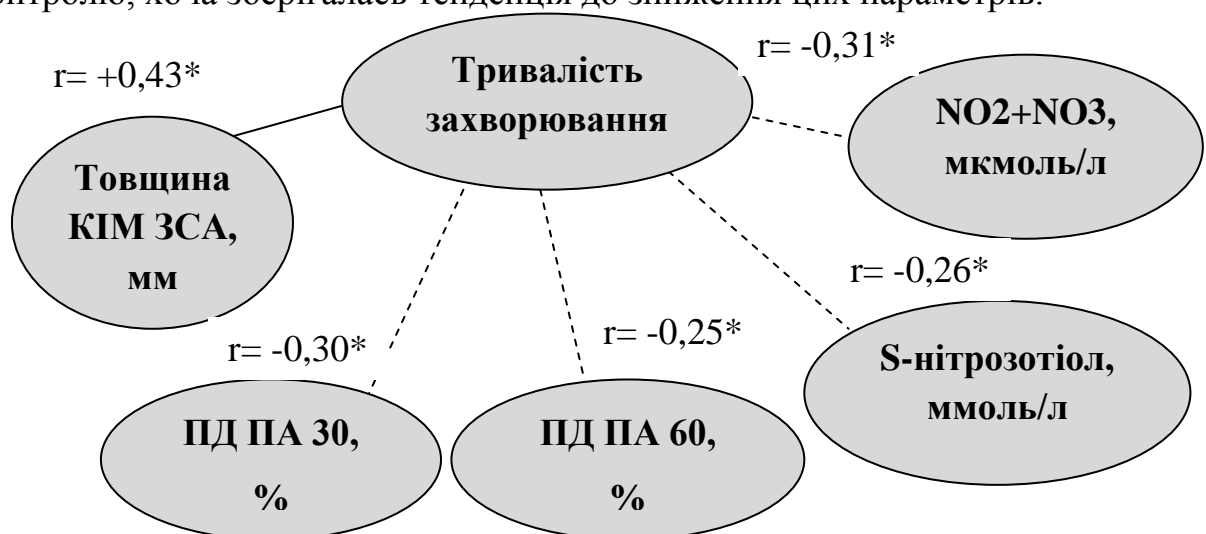


Рис. 4.6. Интеркореляційні зв'язки показників функції ендотелію та тривалості захворювання у дітей в періоді ремісії БА.

Примітка.*- $p < 0,05$

Встановлені прямі кореляційні зв'язки товщини КІМ ЗСА та тривалості захворювання; зворотні кореляційні зв'язки ПД ПА 30, ПД ПА 60, рівнів S-нітрозотіола та NO₂+NO₃ сироватки крові та тривалості захворювання у хворих на БА в періоді ремісії (рис.4.6). Ці обставини можуть вказувати на збереження запалення і поза загально-прийнятих ознак активності процесу.

4.3. Порівняльна характеристика стану функції ендотелію у дітей в різні періоди захворювання на бронхіальну астму.

Більшість показників стану функції ендотелію судин у дітей, хворих на БА, в періоді ремісії залишаються поза нормативних параметрів групи контролю, але під час порівняльного аналізу цих показників в різні періоди захворювання виявлені певні особливості.

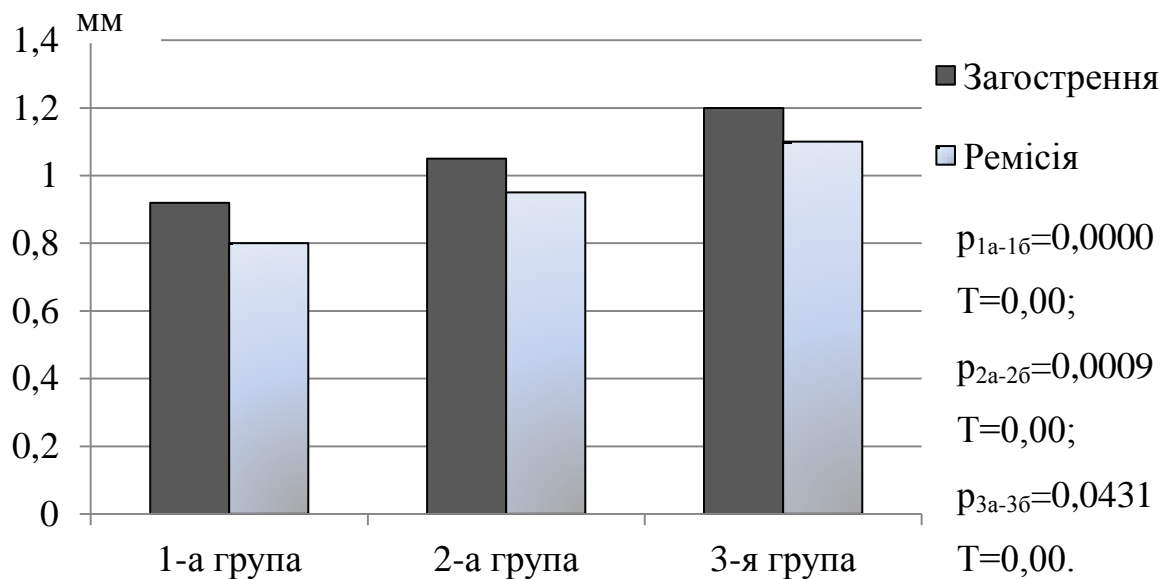


Рис. 4.7. Товщина КІМ ЗСА у дітей, хворих на БА в періоді загострення та ремісії.

Примітка (тут і далі в рис.4.8, 4.9, 4.10,4.11): а – період загострення; б – період ремісії.

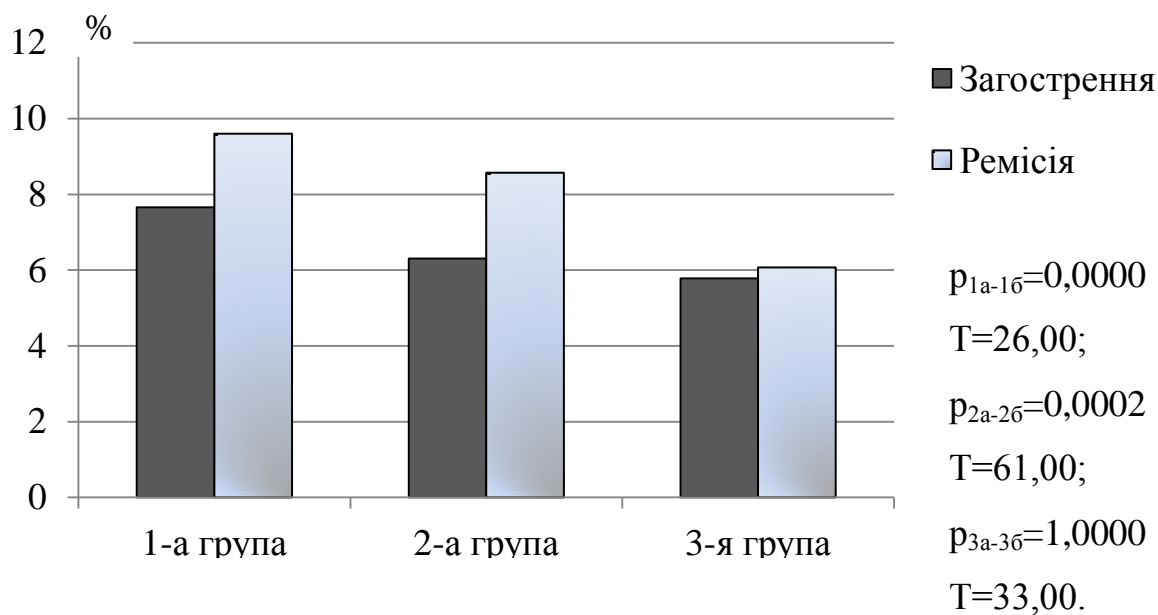


Рис. 4.8. ПД ПА 30 у дітей, хворих на БА в періоді загострення та ремісії

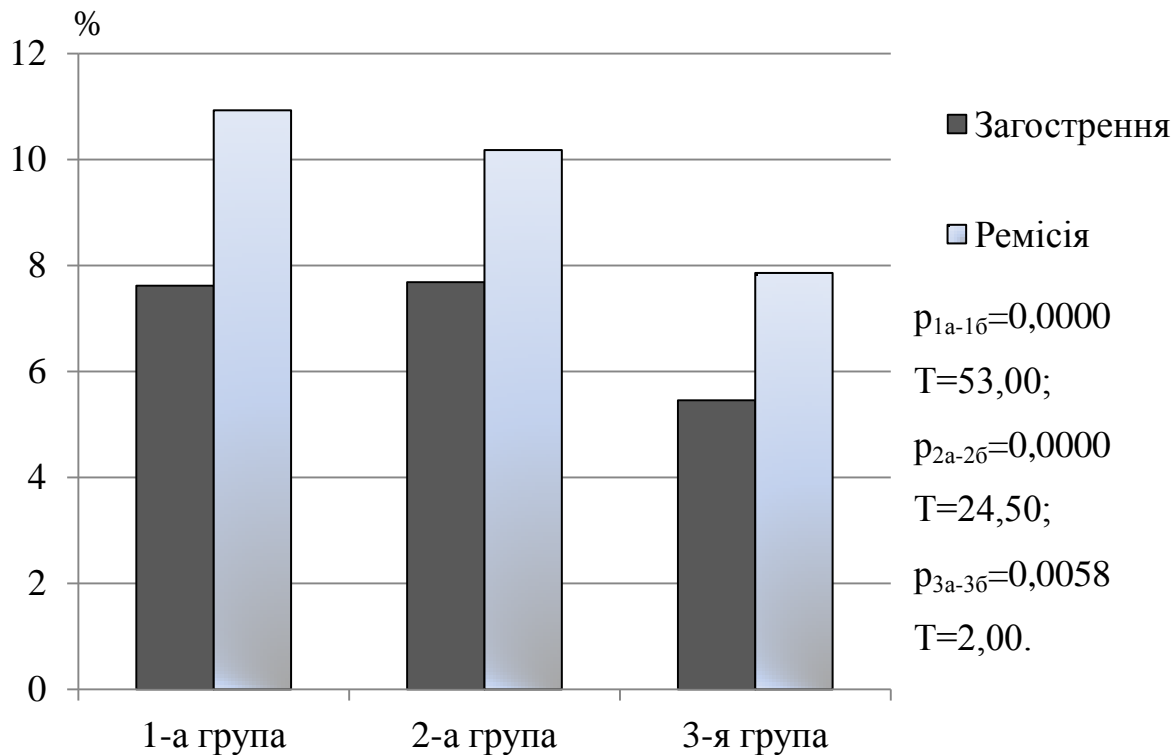


Рис. 4.9. ПД ПА 60 у дітей, хворих на БА в періоді загострення та ремісії.

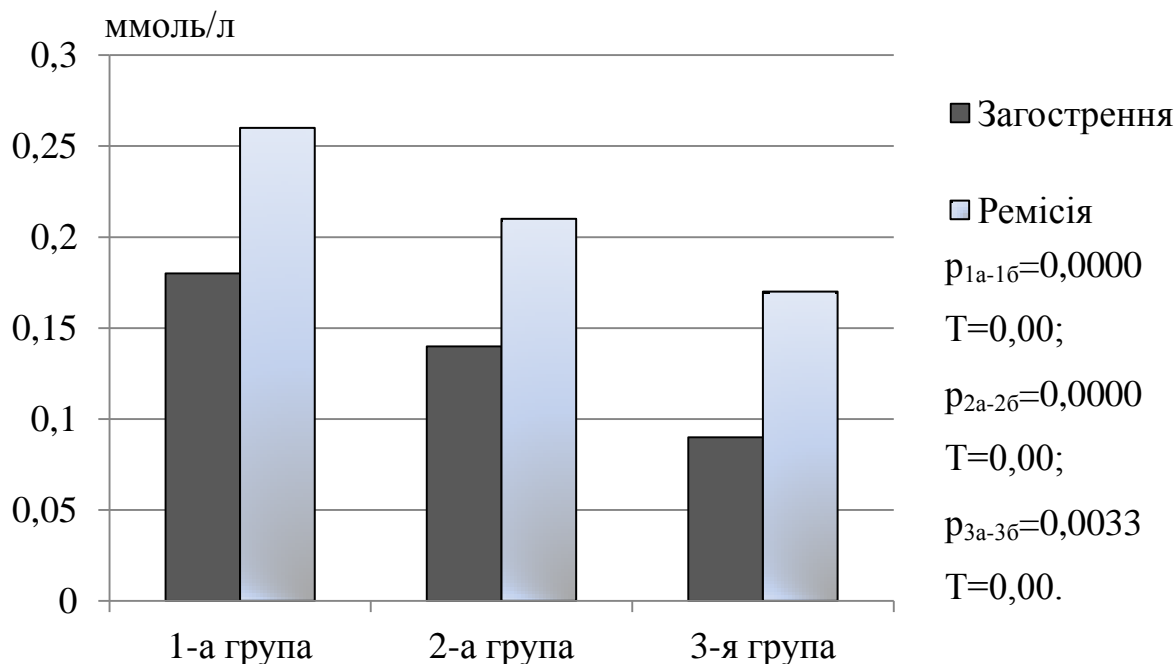


Рис. 4.10. Рівень S-нітрозотіолу сироватки крові у дітей, хворих на БА в періоді загострення та ремісії.

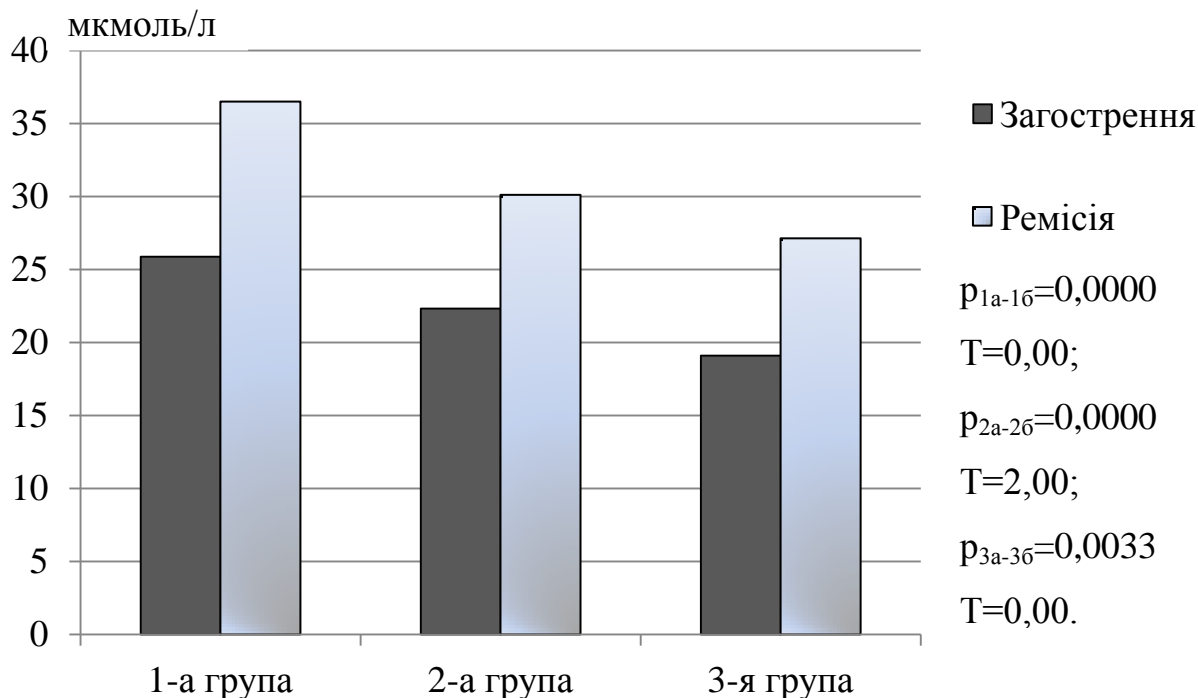


Рис. 4.11. Рівень NO₂+NO₃ сироватки крові у дітей, хворих на БА в періоді загострення та ремісії.

У дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відмічено потоншення КІМ ЗСА в періоді ремісії в порівнянні з періодом загострення (рис.4.5).

ПД ПА 30 достовірно збільшувався в періоді ремісії у дітей 1-ї та 2-ї груп, зберігаючись низьким у хворих з тяжким перебігом захворювання

(рис.4.6). А ось ПД ПА 60 підвищувався у дітей всіх груп (рис.4.7). Під час порівняння рівнів метаболітів оксиду азоту (рис. 4.8, 4.9) в періоді загострення та ремісії у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп визначено статистично значуще підвищення рівнів S-нітрозотіолу та NO₂+NO₃ сироватки крові в періоді ремісії БА.

Таблиця 4.17

Порівняння показників периферичного опору та еластичності ПА у дітей з різним ступенем тяжкості БА в періоді загострення та ремісії

Група обстежених	Показник	Рівень статистичної значущості (p)	T
1-а група	Ri до оклюзії	0,0000	25,00
	Ri після оклюзії	0,0000	0,00
	Pi до оклюзії	0,0000	17,00
	Pi після оклюзії	0,0005	86,50
	SD до оклюзії	0,0000	49,00
	SD після оклюзії	0,0003	86,50
2-а група	Ri до оклюзії	0,0000	37,00
	Ri після оклюзії	0,0002	53,00
	Pi до оклюзії	0,0000	0,00
	Pi після оклюзії	0,0000	32,5
	SD до оклюзії	0,0000	6,00
	SD після оклюзії	0,0000	0,00
3-я група	Ri до оклюзії	0,0076	0,00
	Ri після оклюзії	0,0099	4,00
	Pi до оклюзії	0,0033	0,00
	Pi після оклюзії	0,0033	0,00
	SD до оклюзії	0,0033	0,00
	SD після оклюзії	0,0127	5,00

Встановлені також достовірно значущі відмінності в параметрах периферичного опору та еластичності ПА у дітей, хворих на БА, на різних етапах захворювання. Ці дані наведено в табл. 4.17. Зазначено, що в періоді ремісії мається покращення показників периферичного опору та еластичності ПА як до, так і після оклюзії.

Таблиця 4.18

Статистичні характеристики ультразвукових та біохімічних показників функції ендотелію у дітей з різним рівнем контролю БА, (Me (Lq; Uq))

Показник	Контрольована БА (n=6)	Частково-контрольована БА (n=68)	Неконтрольована БА (n=17)
Товщина КІМ ЗСА, мм	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,1)	0,8 (0,7; 1,0)
ПД ПА 30, %	8,14 (7,40; 9,67)	8,34 (6,35; 10,00)	9,67 (7,69; 10,25)
ПД ПА 60, %	9,28 (8,51; 11,11)	9,67 (7,50; 11,88)	11,42 (9,67; 12,82)
S-нітрозотіол, ммоль/л	0,22 (0,19; 0,23)	0,21 (0,18; 0,27)	0,24 (0,18; 0,29)
NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л	32,39 (30,48; 35,77)	32,67 (25,71; 36,03)	33,81 (26,45; 38,86)

При аналізі показників функції ендотелію у дітей з БА в залежності від віку не встановлена наявність зв'язків між ступенем прояву ендотеліальної дисфункції та віком хворих ($p > 0,05$).

На сьогоднішній день провідними експертами по боротьбі з астмою визначено, що досягнення контролю над захворюванням є основною метою лікувального процесу [21,124,160]. Проаналізовано статистичні характеристики показників функції ендотелію в залежності від рівня контролю БА (табл.4.18).

Ультразвукові та біохімічні показники функції ендотелію у всіх хворих на БА (контрольовану, частково контрольовану та неконтрольовану) достовірно відрізняються від цих показників у дітей групи контролю ($p < 0,001$).

При попарному порівнянні встановлено достовірну різницю ($p < 0,05$) показників товщини КІМ ЗСА та ПД ПА 60 у хворих з частково-контрольованим та неконтрольованим перебігом БА. Відмічено, що при неконтрольованому перебігу БА ці показники декілька покращуються. Це може бути пояснене тим, що неконтрольований перебіг частіше діагностується у хворих з нетривалим перебігом захворювання, а отже і пошкодження ендотелію менш виражено.

Висновки до розділу 4.

У всіх дітей, хворих на БА, встановлена ендотеліальна дисфункція. Значні порушення стану функції ендотелію виявлено вже при легкому перебігу захворювання. Ступінь прояву порушення функції ендотелію залежить від тяжкості перебігу БА. Найбільш значні зміни зафіксовані у дітей 3-ї групи з тяжким перебігом БА. Погіршення периферичного опору та еластичності ПА у дітей, хворих на БА, як до проведення компресії, так і після неї, може свідчити про погіршення пружно-еластичних властивостей стінки судини та підвищення її ригідності. Ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить не тільки від тяжкості перебігу захворювання, але і від важкості бронхообструктивного синдрому, що підтверджується наявністю кореляційних зв'язків показників функції ендотелію та ФЗД.

Одним із механізмів (можливо, навіть ведучих!) формування ендотеліальної дисфункції, погіршення пружно-еластичних властивостей стінки судин та мікроциркуляторних порушень являється, як свідчать одержані значимі зміни метаболітів оксиду азота, який володіє не тільки потужною вазодилатуючою дією на стінки судин, але і здійснює протизапальну, антипроліферативну дію, приймає участь в регуляції

ремоделювання судинної стінки, гальмує експресію молекул адгезії, що узгоджується з даними інших дослідників [4,10].

В періоді ремісії встановлено зменшення проявів порушення функції ендотелію та покращення гемодинамічних параметрів ПА, однак відмічено збереження ознак ендотеліальної дисфункції. Це може свідчити про пошкодження судин мікроциркуляторного русла і бути одним з механізмів хронізації та прогресування патологічного процесу. Не виключено, що порушення мікроциркуляції можливо призводить до збільшення перебігу запального процесу, тобто виникає порочне коло. Ці обставини, безумовно, потребують подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ ФАКТОРА АДГЕЗІЇ СИРОВАТКИ КРОВІ У ФОРМУВАННІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ.

Особливу роль у формуванні запального процесу при бронхіальній астмі (БА) грають міжклітинні взаємозв'язки, які зокрема, сприяють за рахунок підвищеної експресії молекул адгезії на поверхні активованого / пошкодженого ендотелію міграції клітин (нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів, лімфоцитів) з кров'яного русла в осередок бронхолегеневого запалення [90,84,57,74].

Для оцінки ролі факторів адгезії в формуванні та підтриманні запального процесу при БА у дітей визначали судинну молекулу міжклітинної адгезії-1 (sVCAM-1) в сироватці крові в залежності від віку пацієнтів, тяжкості захворювання, тривалості перебігу та рівня контролю.

Проаналізувавши рівень sVCAM-1 в сироватці крові у хворих на БА в періоді загострення та ремісії в залежності від віку пацієнтів (табл.5.1) встановлене достовірне підвищення даного показника у всіх дітей з БА в порівнянні з його рівнем у дітей групи контролю. При між груповому порівнянні не встановлено достовірної відмінності рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей, хворих на БА, в залежності від віку ($p > 0,05$). Оцінено рівень цього показника в залежності від тяжкості перебігу захворювання (табл. 5.2).

Після проведеного аналізу статистичних характеристик множинного порівняння показника sVCAM-1 в сироватці крові у дітей хворих на БА зазначено, що критерій Краскла-Уолісса (H) є високо значущий. Це дає право стверджувати, що статистичні характеристики різних груп достовірно відрізняються між собою, а його рівень залежить від належності пацієнта до тієї чи іншої групи (тобто ступеня тяжкості захворювання), або належності до контрольної групи. Під час послідовного порівняння зазначеного показника визначене статистично значуще підвищення його рівня в

сироватці крові у всіх дітей, хворих на БА, як в період загострення, так і в період ремісії. Найбільш виражені зміни встановлені у дітей 3-ї групи з важким ступенем захворювання.

Таблиця 5.1

Статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в періоди загострення та ремісії в залежності від віку, Me (Lq; Uq)

Період загострення			Група контролю (n=15)
1 рік – 6 років 11 міс 29 днів	7 років – 12 років 11 міс 29 днів	13 років - 17 років 11 міс 29 днів	
n=9	n=43	n=24	
1200,78* (1010,79; 1280,08)	1100,83* (1000,06; 1380,62)	1100,58* (955,45; 1405,79)	730,01 (690,63; 790,19)
Період ремісії			
n=9	n=50	n=32	
1020,02* (880,73; 1150,41)	1050,37* (890,86; 1290,63)	995,36* (860,23; 1200,72)	

Примітки:

1. Me – медіана, Lq – нижній кuartиль, Uq – верхній кuartиль;
2. n – кількість обстежених в групі.
3. * - $p < 0,001$ – при порівнянні з показником групи контролю

На залежність вираженості рівнів sVCAM-1 в сироватці крові від активності захворювання свідчать і наростаючі з тяжкістю процесу достовірні коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$) цього показника з показниками гострої фази запалення, зокрема рівнями глікопротеїдів та серомукоїда сироватки крові: у пацієнтів 1-ї групи встановлений середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями зазначених показників ($r = +0,3492$, $r = +0,4487$ відповідно); у дітей 2-ї групи зазначений зв'язок дорівнював $r = +0,5825$ та $r = +0,5043$ відповідно; у хворих 3-ї групи зафіксована сильна

кореляційна залежність рівня sVCAM-1 в сироватці крові з гострофазовими показниками - $r=+0,8909$ (глікопротеїдів), $r=+0,9151$ (серомукоїда).

Таблиця 5.2

Статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в періоді загострення та ремісії, Me (Lq; Uq)

Групи дітей	sVCAM-1, нг/мл	KW ANOVA by Ranks	MW U Test
Період загострення			
1-а група (n=34)	990,27 (900,52;1080,89)	H=67,30, p= 0,0000	p₁₋₂= 0,0000; p₁₋₃= 0,0000; p₂₋₃= 0,0000; p_{c-1}= 0,0000; p_{c-2}= 0,0000; p_{c-3}= 0,0000;
2-а група (n=31)	1280,00 (1100,27;1380,73)		
3-я група (n=11)	1700,73 (1480,27;1920,59)		
Група контролю (n=15)	730,01 (690,63;790,19)		
Період ремісії			
1-а група (n=40)	885,42 (800,57;990,47)	H=76,57, p= 0,0000	p₁₋₂= 0,0000; p₁₋₃= 0,0000; p₂₋₃= 0,0000; p_{c-1}= 0,0000; p_{c-2}= 0,0000; p_{c-3}= 0,0000;
2-а група (n=34)	1150,43 (990,37;1280,77)		
3-я група (n=17)	1500,18 (1300,32;1700,25)		
Група контролю (n=15)	730,01 (690,63;790,19)		

Примітки:

1. KW ANOVA by Ranks- дисперсійний аналіз Краскла-Уолліса для множинного порівняння; MW U Test - непараметричний U-критерій Манна-Уїтні для попарного порівняння;
2. $p_{1,2,3}$ – показники хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, p_c – показники дітей контрольної групи.
3. при попарному порівнянні за рівень статистичної значущості, згідно з поправкою Бонферроні, обрано $p=0,017$.

При аналізі рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в різні періоди захворювання встановлено, що в період ремісії цей показник залишається вищом нормативних величин, однак в порівнянні з періодом загострення він достовірно знижується (рис.5.1). Це може вказувати на зберігання патологічного процесу навіть поза активністю, та бути несприятливим фактором в перебігу захворювання, що потребує подальшого вивчення.

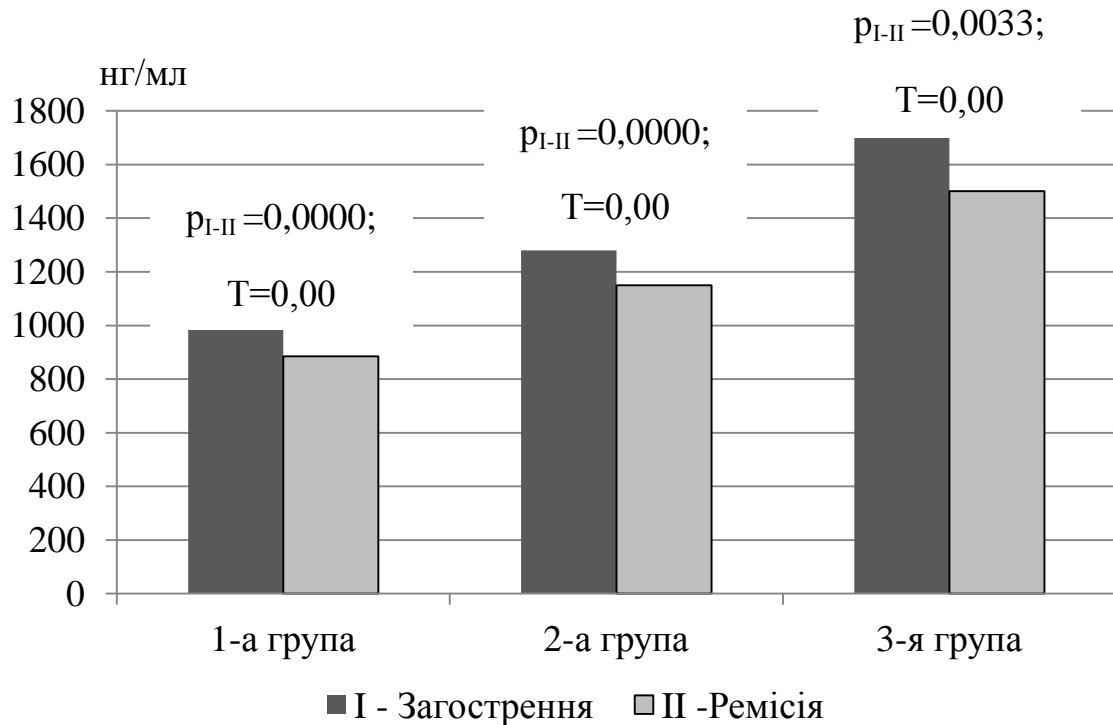


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в різні періоди захворювання.

Проаналізовано статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контрольованості перебігу захворювання (табл.5.3). Зазначено достовірне збільшення рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з контрольованим, частково контрольованим та неконтрольованим перебігом БА в порівнянні з цим показником групи контролю ($p < 0,001$). Критерій Краскла-Уолліса H є високо значущий, що вказує на наявність достовірної відмінності статистичних характеристик різних груп (в тому числі і групи контролю). При порівнянні рівня даного показника у дітей з контрольованою та частково контрольованою БА не встановлено достовірної відмінності ($p > 0,05$). Проте

звертає увагу на себе те, що у дітей з неконтрольованим перебігом хвороби є тенденція до деякого зниження рівня sVCAM-1 в сироватці крові ($p=0,0559$). Можливо це можна пояснити тим, що неконтрольований перебіг частіше діагностується у хворих з нетривалим перебігом захворювання. Або навпаки - при тривалому проведенні протизапальної терапії виявляється вплив її і на експресію даної молекули.

Таблиця 5.3

Статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в залежності від рівня контролю Me (Lq; Uq)

Рівень контролю	sVCAM-1, нг/мл	KW ANOVA by Ranks
Контрольована (n=6)	1005,46(1000,36;1040,08)	H=30,84, p= 0,0000
Частково контрольована(n=68)	1050,37(900,21;1280,80)	
Неконтрольована (n=17)	870,11 (810,16; 1120,61)	
Група контролю (n=15)	730,01 (690,63;790,19)	

Враховуючи, що БА – це перш за все хронічне, тривале захворювання [48,51,94], проаналізовано статистичні характеристики sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в залежності від тривалості захворювання (табл.5.4, 5.5).

Встановлено достовірне підвищення рівня sVCAM-1 в сироватці крові у всіх дітей, хворих на БА. При порівнянні показника у дітей 3-ї групи з тривалістю захворювання від 2 до 5 років в періоді загострення та ремісії з показником групи контролю виявлена лише тенденція до розбіжності. Це може бути пояснено малою кількістю пацієнтів в підгрупі.

Аналіз статистичних характеристик рівня sVCAM-1 в сироватці крові у хворих на БА в періоді загострення та ремісії в залежності від тривалості захворювання показав, що критерій Краскла-Уолліса H є високо значущий. Це вказує на те, що статистичні характеристики різних підгруп достовірно відрізняються між собою, а його рівень залежить у хворих від тривалості захворювання – чим більша тривалість, тим більші зміни аналізованого показника.

Таблиця 5.4

Статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові в залежності від тривалості захворювання у дітей в періоді загострення БА (Me (Lq; Uq))

Діти з БА		sVCAM-1 в сироватці крові, нг/мл	KW ANOVA by Ranks	MW U Test
1-а група	A (n=15)	920,48 (890,84; 1100,36)	H=29,89, p= 0,0000	p _{A-B} = 0,4237; p _{A-B} = 0,3095; p _{B-B} = 0,4237; p_{c-A}= 0,0000; p_{c-B}= 0,0037; p_{c-B}= 0,0000;
	Б (n=4)	1055,73 (955,48; 1140,80)		
	В (n=15)	1010,79 (950,73; 1080,89)		
2-а група	A (n=9)	1250,68 (1100,81; 1350,71)	H=32,65, p= 0,0000	p _{A-B} = 0,3359; p _{A-B} = 0,1152; p_{B-B}= 0,0169; p_{c-A}= 0,0000; p_{c-B}= 0,0001; p_{c-B}= 0,0000;
	Б (n=8)	1150,28 (975,53; 1250,10)		
	В (n=14)	1375,42 (1250,08; 1430,28)		
3-я група	Б (n=2)	1475, 31 (1470,36; 1480,27)	H=18,84, p= 0,0001	p _{B-B} = 0,0989; p _{c-B} = 0,0253; p_{c-B}= 0,0000;
	В (n=9)	1790,85 (1590,71; 1920,59)		

Примітка (тут і далі в табл.5.5): А – підгрупа дітей з тривалістю захворювання до 2-х років; Б – підгрупа дітей з тривалістю захворювання 2-5 років; В – підгрупа дітей з тривалістю захворювання більше 5 років;

При міжгруповому порівнянні зазначено, що рівень sVCAM-1 в сироватці крові достовірно вищий у пацієнтів 2-ї групи в періоді загострення з тривалістю захворювання більше 5 років. Ця тенденція зберігається і в періоді ремісії.

Таблиця 5.5

Статистичні характеристики рівня sVCAM-1 в сироватці крові в залежності від тривалості захворювання у дітей в періоді ремісія БА (Me (Lq; Uq))

Діти з БА		sVCAM-1 в сироватці крові, нг/мл	KW ANOVA by Ranks	MW U Test
1-а група	A (n=16)	845,75 (800,57; 915,51)	H=18,99, p= 0,0000	p _{A-B} = 0,4237; p _{A-B} = 0,3095; p _{B-B} = 0,4237; p_{c-A}= 0,0000; p_{c-B}= 0,0037; p_{c-B}= 0,0000;
	Б (n=6)	975,71 (790,49; 1020,02)		
	В (n=18)	890,62 (830,32; 1000,01)		
2-а група	A (n=9)	1120,61 (950,67; 1200,47)	H=32,42, p= 0,0000	p _{A-B} = 0,8252; p _{A-B} = 0,0894; p _{B-B} = 0,0700; p_{c-A}= 0,0000; p_{c-B}= 0,0000; p_{c-B}= 0,0000;
	Б (n=9)	1050,36 (1000,59; 1150,41)		
	В (n=16)	1195,57 (1075,59; 1295,67)		
3-я група	Б (n=2)	1320,42 (1260,56; 1380,28)	H=23,49, p= 0,0000	p _{B-B} = 0,2967; p _{c-B} = 0,0253; p_{c-B}= 0,0000;
	В (n=15)	1520,36 (1300,32; 1800,12)		

Додатково проведений кореляційний аналіз показав наявність позитивного кореляційного зв'язку рівня sVCAM-1 в сироватці крові та тривалості захворювання в періоді загострення ($r=+0,3585$, $p<0,05$) та навіть збільшення сили зв'язку в періоді ремісії ($r=+0,4366$, $p<0,05$). Ці обставини можуть свідчити, що патологічний процес не тільки зберігається, але і вказує на посилення впливу певних механізмів на подальшу експресію молекули адгезії.

Згідно з отриманими даними можна говорити про безпосередню участь ендотелію в синтезі sVCAM-1, на що вказує наявність кореляційних зв'язків зазначеного показника в сироватці крові з показниками функції ендотелію (табл.5.6, 5.7). Тобто при розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей з БА має відбутися підвищений синтез молекул міжклітинної адгезії. Ці обставини узгоджуються і з літературними даними, де зазначено, що експресія молекул адгезії відбувається при певних обставинах, а саме під час дії пошкоджуючих факторів (гіпоксія, запалення) на ендотелій судин [76,94,188]. Збереження кореляційних зв'язків цих показників і в періоді ремісії свідчить, очевидно, про затримку біологічної риверсії процесу в порівнянні з клінічними проявами ремісії.

Таблиця 5.6

Взаємозв'язки рівня sVCAM-1 в сироватці крові та деяких показників функції ендотелію у дітей при БА в періоді загострення

Показник функції ендотелію	1-а група (n=34)	2-а група (n=31)	3-я група (n=11)
	sVCAM-1 сироватки крові, нг/мл		
Товщина КІМ ЗСА, мм	+0,5173*	+0,6878*	+0,6844*
ПД ПА 30, %	-0,4209*	-0,3750*	-0,4931*
ПД ПА 60, %	-0,5432*	-0,2908	-0,5662*
Рівень S-нітрозотіола сироватки крові, ммоль/л	-0,5444*	-0,7477*	-0,8756*
Рівень NO ₂ +NO ₃ в сироватки крові, мкмоль/л	-0,5888*	-0,8205*	-0,8090*

Примітка. * - p<0,05

Аналізуючи отримані результати, слід відзначити виражене посилення кореляційних зв'язків при наростанні тяжкості захворювання як в періоді загострення, так і в періоді ремісії. Особливо зворотних кореляційних зв'язків з рівнями метаболітів оксиду азоту. Це може вказувати на взаємозв'язок

підвищення експресії sVCAM-1 ендотеліальними клітинами і зниження синтезу оксиду азоту, а отже і наростання ендотеліальної дисфункції. Але зниження концентрації оксиду азоту може свідчити не тільки про порушення функції ендотелію. Беручи до уваги, що NO регулює також активність алергічних реакцій за рахунок інгібування IgE-опосередкованої секреції гістаміну та при низьких концентраціях обумовлює Th2 -спрямованість імунної відповіді [1,133], що саме і характерно для БА, проаналізовані кореляційні зв'язки метаболітів оксиду азоту та рівня sVCAM-1 з рівнем IgE сироватки крові у дітей, хворих на БА (рис.5.2). З'ясовано, що при наростанні тяжкості БА значно знижується і кореляційний зв'язок рівня sVCAM-1 з рівнем IgE сироватки крові та менш виражений негативний зв'язок рівня NO₂+NO₃ з рівнем IgE сироватки крові.

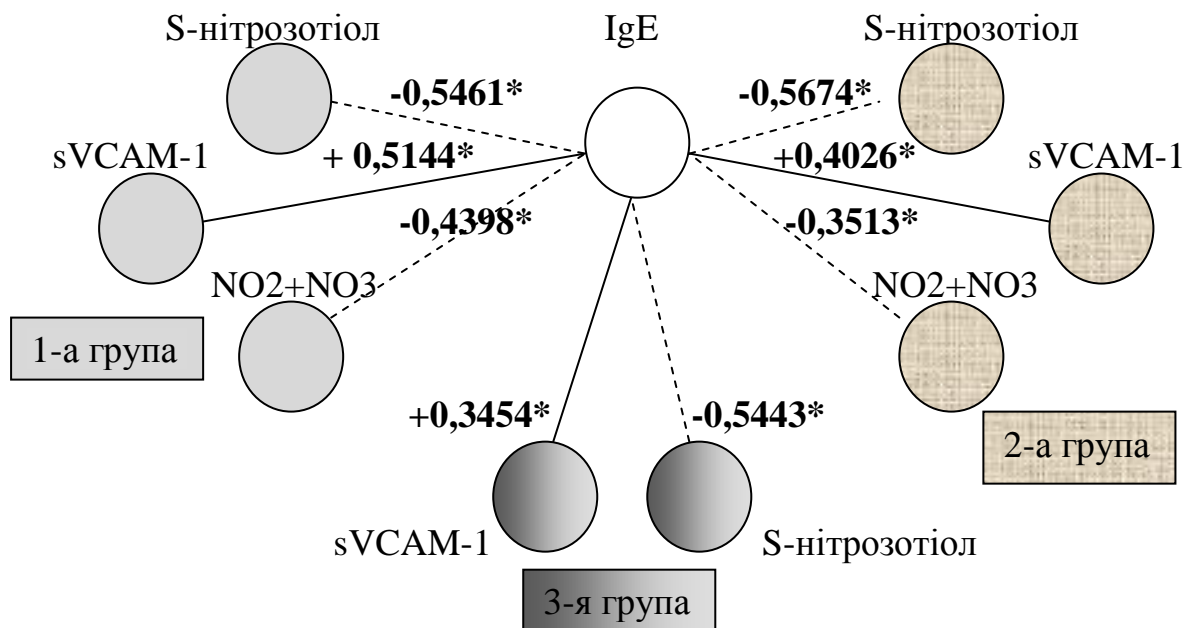


Рис. 5.2. Взаємозв'язки рівня sVCAM-1 та метаболітів оксиду азоту з рівнем IgE сироватки крові у дітей хворих на БА в періоді загострення

Примітка. * - $p < 0,05$

З огляду на те, що в 3-й групі переважають діти не з алергічною БА, а змішаною, в патогенезі якої беруть участь і інші імунні механізми, ці

обставини не суперечать, а навпаки, можуть підтверджувати логіку перебігу патологічного процесу.

Правомірність такої інтерпретації підтверджується достовірними кореляційними зв'язками рівнів sVCAM-1 сироватки крові при БА у дітей з показниками ЦІК ($r=+0,6892$, $p<0,05$), Ig A ($r=+0,4147$, $p<0,05$), Ig M ($r=+0,2673$, $p<0,05$). Заслужують на увагу і виявлені різноспрямовані кореляційні взаємозв'язки рівнів sVCAM-1 сироватки крові з показниками неспецифічних факторів захисту, зокрема нейтрофілів фагоцитуючих, фагоцитарного числа, ІАН, МП, ЛКБ, НСТ у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп, на чому більш детально ми зосередимося пізніше.

Таблиця 5.7

Взаємозв'язки рівня sVCAM-1 в сироватці крові та деяких показників функції ендотелію у дітей при БА в періоді ремісії

Показник функції ендотелію	1-а група (n=40)	2-а група (n=34)	3-я група (n=17)
	sVCAM-1 сироватки крові, нг/мл		
1	2	3	4
Товщина КІМ ЗСА, мм	+0,3969*	+0,5729*	+0,7754*
ПД ПА 30, %	-0,2647	-0,3623*	-0,4147*
ПД ПА 60, %	-0,1947	-0,3915*	-0,5500*
Рівень S-нітрозотіола сироватки крові, ммоль/л	-0,5644*	-0,6531*	-0,6868*
Рівень NO ₂ +NO ₃ в сироватки крові, мкмоль/л	-0,5647*	-0,6650*	-0,7720*

Примітка. * - $p<0,05$

Окрім цього цікавий той факт, що сила зв'язку товщини КІМ ЗСА та sVCAM-1 у дітей 3-ї групи в періоді ремісії вища, ніж в періоді загострення. Даний феномен можливо пояснюється тим, що у даних хворих встановлено найвищі цифри рівня sVCAM-1 в сироватці крові в порівнянні з цим показником дітей 1-ї та 2-ї груп, навіть в періоді ремісії.

Таблиця 5.8

Взаємозв'язки рівня sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з рівнями лейкоцитів крові у дітей при БА в періоді загострення

Рівень sVCAM-1 в сироватці крові	Рівні лейкоцитів крові	Товщина КІМ ЗСА
1-а група		
+ 0,3973*	Лейкоцити	+0,3734*
+ 0,3731*	Нейтрофіли	+0,3436*
- 0,4508*	Лімфоцити	- 0,3623*
- 0,0921	Еозинофіли	-0,1087
+ 0,2609	Моноцити	+0,2665
2-а група		
+ 0,6590*	Лейкоцити	+0,7632*
+ 0,1654	Нейтрофіли	-0,0350
- 0,2732	Лімфоцити	- 0,1521
+ 0,4334*	Еозинофіли	+ 0,6306*
- 0,0956	Моноцити	+0,1071
3-я група		
- 0,2553	Лейкоцити	+ 0,2759
+ 0,3644	Нейтрофіли	+ 0,6883*
- 0,8291*	Лімфоцити	- 0,7333*
+ 0,6037*	Еозинофіли	- 0,2416
- 0,4190	Моноцити	- 0,6625*

Примітка. * - $p < 0,05$

Аналізуючи запалення з точки зору тканини-інфільтрації лейкоцитів, зазначимо, що медіатори, які впливають на ендотеліальні клітини, також діють на лейкоцити, і навпаки. Тобто мікросудинні ендотеліальні клітини в місці запалення є активними учасниками і регуляторами запальних процесів [162].

Нами проаналізована наявність взаємозв'язків рівня sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з клітинами запалення (лейкоцитами) в крові в періодах загострення та ремісії (5.8, 5.9).

Визначено позитивні кореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові і товщини КІМ ЗСА з лейкоцитами і нейтрофілами у дітей 1-ї в періоді загострення та значне посилення сили зв'язку товщини КІМ ЗСА з нейтрофілами у хворих 3-ї групи. Також виявлена зворотна кореляційна залежність зазначених показників з лімфоцитами у дітей 1-ї групи і значне посилення сили даного зв'язку у пацієнтів 3-ї групи. Крім цього, у дітей 2-ї та 3-ї груп звертає увагу поява позитивної кореляції рівня sVCAM-1 сироватки крові з еозинофілами і негативною - між товщиною КІМ ЗСА та моноцитами. Виявлені зміни можна пояснити тим, що $\beta 1$ -інтегрин, який експресується на лейкоцитах деяких субпопуляцій, забезпечує вибірккову адгезію моноцитів і еозинофілів на ендотелії, а в подальшому sVCAM-1 сприяє їх міграції і розвитку запалення. Це припущення узгоджується і з літературними даними [84]. Таким чином, підвищена експресія sVCAM-1 активованим ендотелієм сприяє рекрутизації клітин запалення і їх подальшій трансендотеліальній міграції, що узгоджується і з даними інших дослідників [90,96,111,176]. Це може призводити до накопичення їх в інтимі, а отже і до потовщення стінки судини.

Що стосується взаємозв'язків цих показників в періоді ремісії встановлено наступне: у пацієнтів 1-ї групи зберігається негативна кореляція рівня sVCAM-1 сироватки крові і товщини КІМ ЗСА та лімфоцитами, у дітей 2-ї групи зберігається тенденція до наявності позитивного зв'язку рівня sVCAM-1 сироватки крові з лейкоцитами, а у хворих 3-ї групи – до позитивної кореляції рівня sVCAM-1 сироватки крові з нейтрофілами і негативний зв'язок даного показника з моноцитами. Тобто в періоді ремісії може продовжуватись адгезія клітин запалення до ендотелію, що призводить до його гіпертрофії, а отже і до потовщення інтими, з формуванням триваючих порушень адекватного функціонування ендотелію.

Таблиця 5.9

Взаємозв'язки рівня sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з рівнями лейкоцитів крові у дітей при БА в періоді ремісії

Рівень sVCAM-1 в сироватці крові	Рівні лейкоцитів крові	Товщина КІМ ЗСА
1-а група		
+ 0,2356	Лейкоцити	+0,2257
+ 0,2453	Нейтрофіли	+0,4344
- 0,4974*	Лімфоцити	- 0,4699*
+ 0,0169	Еозинофіли	-0,3304
+ 0,0109	Моноцити	+0,1284
2-а група		
+ 0,5859*	Лейкоцити	+0,3874
- 0,0350	Нейтрофіли	+0,1762
- 0,2288	Лімфоцити	- 0,1935
+ 0,2473	Еозинофіли	+ 0,1983
+ 0,3937	Моноцити	+0,2041
3-я група		
- 0,2818	Лейкоцити	+ 0,1516
+ 0,7107*	Нейтрофіли	+ 0,3676
- 0,2915	Лімфоцити	- 0,3137
+ 0,4201	Еозинофіли	- 0,2666
- 0,6839*	Моноцити	- 0,2953

Примітка. * - $p < 0,05$

Заслуговує, на наш погляд, на увагу аналіз динаміки взаємозв'язків і їх сили поліморфонуклеарів та sVCAM-1 в залежності від активності та важкості процесу. Як слідує з табл.5.9, 5.10, у хворих на БА легкою та середньо важкою ступеню в гострий період мається чітка залежність рівнів лейкоцитів та нейтрофілів периферичної крові та показників sVCAM-1 сироватки крові. В період зворотнього розвитку та констатації ремісії сила

цих зв'язків зменшується, становиться недостовірною, зате збільшується сила зв'язків sVCAM-1 та еозинофілів і моноцитів, яка зростає з негативних до позитивних, хоча і недостовірних значень. При реєстрації БА тяжкого ступеня зберігаються достовірні позитивні коефіцієнти кореляції нейтрофілів та sVCAM-1, а з показниками моноцитів – достовірні негативні. Як це розуміти? Відомо, що рецепторно-опосередковане прилипання лейкоцитів до мембран ендотеліальних клітин стінок мікросудин реалізується під впливом ліганда, зокрема sVCAM-1 шляхом зв'язування CD15 лейкоцитів з E-селектином ендотелію, що призводить до фіксації поліморфонуклеарів, чим забезпечується еміграція лейкоцитів в осередок запалення. Еміграція лейкоцитів в осередок запалення характеризується певною послідовністю, спочатку емігрують нейтрофільні гранулоцити, потім – моноцити, а в подальшому – лімфоцити [19].

Зниження сили взаємозв'язків нейтрофілів та sVCAM-1 в динаміці та посилення сили взаємозв'язків, не досягаючи, правда, достовірних значень, думається, являється відображенням зміни мігруючих клітин зі збільшенням кількості еозинофілів, які, як відомо, мають і захисну реакцію при алергічних процесах.

Більш пізнє проникнення в осередок запалення моноцитів пояснюється їх меншою хемотаксичною чутливістю. Тому при реєстрації ремісії у хворих на БА тяжкого ступеня при достовірному зниженні рівня sVCAM-1 реєструється достовірно негативний коефіцієнт кореляції ($r=-0,6839$, $p<0,05$), коли настають ефекти проліферації. Процеси відновлення змінюють і клітинний склад запального інфільтрату – домінуючими становляться мононуклеари. Моноцити та тканинні макрофаги помічають та перетравлюють загиблі клітини, а також продукти розпаду, які виникли при альтерації [19].

Цим, напевно, пояснюються і виявлені кореляційні взаємозв'язки показників фагоцитозу (зокрема нейтрофілів фагоцитуючих (НФ), фагоцитарного числа (ФЧ), ІАН, ЛКБ, МП, NST-тесту) з рівнями sVCAM-1, метаболітів оксиду азоту, товщини КІМ ЗСА та показників вазодилатації ПА

в динаміці захворювання хворих на БА (табл.5.10), адже реалізація фагоцитозу (внутрішньоклітинне «перетравлення») по кисневозалежним (NST-тесту, МП) і кисневонезалежним (ЛКБ та інш.) механізмам забезпечує знешкодження та елімінацію із організму ЦІК, а також інших продуктів запалення.

Таблиця 5.10

Взаємозв'язки деяких показників функції ендотелію з рівнями показників фагоцитарного ланцюгу імунітету у дітей при БА в періодах загострення та ремісії

Показ- ники фаго- цитозу	sVCAM- 1, нг/мл	Товщина КІМ ЗСА, мм	ПД ПА 30, %	ПД ПА 60, %	S- нітрозотіол, ммоль/л	NO ₂ +NO ₃ , мкмоль/л
1	2	3	4	5	6	7
Період загострення						
1-а група						
НФ	-0,1178	+0,0098	+0,1388	+0,3754*	+0,2820	+0,2538
ФЧ	-0,2225	+0,1336	+0,0701	+0,3336	+0,2057	-0,0042
ІАН	+0,5004*	+0,0865	-0,3577*	-0,2322	-0,1997	-0,3884*
МП	-0,1462	+0,0717	-0,0998	+0,1519	+0,1215	-0,0414
ЛКБ	-0,0980	+0,1247	+0,2522	+0,1577	+0,1132	+0,2512
NST	+0,6198*	+0,2203	-0,4181*	-0,3110	-0,3442*	-0,3363
2-а група						
НФ	-0,4050*	-0,4294*	+0,3897*	+0,0463	+0,3186	+0,1795
ФЧ	-0,7147*	-0,4395*	+0,4553*	+0,0863	+0,5470*	+0,5641*
ІАН	+0,6802*	+0,3915*	-0,4100*	-0,2013	-0,4481*	-0,6003*
МП	+0,4848	+0,3117	-0,1750	+0,0725	-0,3139	-0,3160
ЛКБ	+0,5760	+0,3406	-0,1612	-0,2128	-0,4063*	-0,6190*

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5	6	7
NST	+0,6460	+0,3945	-0,2553	-0,2558	-0,4476*	-0,5764*
3-я група						
НФ	-0,9000*	-0,6325*	+0,4337	+0,4977	+0,8157*	+0,7000*
ФЧ	-0,8656*	-0,5464	+0,4882	+0,4508	+0,7298*	+0,5466
ІАН	+0,6090*	+0,6136*	-0,2739	-0,6849*	-0,7327*	-0,8090*
МП	+0,6363*	+0,1699	-0,3561	-0,1461	-0,4193	-0,3636
ЛКБ	+0,6000	+0,4248	-0,2420	-0,2511	-0,5069	-0,2818
NST	+0,9037*	+0,7455*	-0,5967	-0,5368	-0,8767*	-0,7706*
Період ремісії						
1-а група						
НФ	-0,2037	-0,3209	+0,1554	+0,2232	+0,4394*	+0,2065
ФЧ	-0,7151*	-0,2408	+0,4847*	+0,3416	+0,6332*	+0,5647*
ІАН	+0,5379*	+0,4719*	-0,1367	-0,0901	-0,6146*	-0,3814*
МП	+0,5868*	+0,5262*	+0,0809	-0,0427	-0,3721	-0,4055*
ЛКБ	+0,6992*	+0,4064*	-0,1880	-0,0928	-0,5843*	-0,5080*
NST	+0,7036*	+0,4472*	-0,4176*	-0,3465	-0,5219*	-0,5833*
2-а група						
НФ	-0,1781	-0,4079	+0,0926	+0,1302	+0,0754	+0,1684
ФЧ	-0,8721*	-0,5848*	+0,4114	+0,4072	+0,5062*	+0,5115*
ІАН	+0,8503*	+0,6174*	-0,2466	-0,3498	-0,4152	-0,4632*
МП	+0,8747*	+0,6809*	-0,1297	-0,2546	-0,5107*	-0,4669*
ЛКБ	+0,8044*	+0,4550*	-0,3932	-0,3575	-0,4861*	-0,5516*
NST	+0,7895*	+0,7220*	-0,0204	-0,1404	-0,4219	-0,3822
3-я група						
НФ	-0,6783*	-0,4776	+0,3152	-0,4666	+0,6144*	+0,2167
ФЧ	-0,7592*	-0,4243	+0,2517	+0,1763	+0,4093	+0,5377

Продовження таблиці 5.10

1	2	3	4	5	6	7
ІАН	+0,9001*	+0,7455*	-0,5298	-0,5518	-0,7246*	-0,7250*
МП	+0,7355*	+0,4173	-0,2368	-0,2565	-0,4204	-0,4238
ЛКБ	+0,9160*	+0,5776*	-0,3782	-0,5614	-0,6037*	-0,5584
NST	+0,8850*	+0,6129*	-0,3918	-0,4120	-0,5606	-0,6230*

Примітка. * - $p < 0,05$

Таким чином, наведені дані свідчать про наявність прямої залежності рівнів sVCAM-1 сироватки крові від активності, тяжкості та тривалості захворювання дітей, хворих на БА, наявність певних взаємозв'язків sVCAM-1 з показниками функції ендотелію судин.

Окрім цього, зазначено, що підвищення рівня sVCAM-1 сироватки крові є несприятливим фактором у розвитку тяжкого перебігу БА (RR=24,98[ДІ 8,035-77,668], $p < 0,01$); Se =82%, Sp =97%.

А наскільки причетні зміни рівнів sVCAM-1 сироватки крові до формування приступів та перебігу БА, являються зміни цих показників «свідками» запального процесу чи активними учасниками його розвитку, наскільки активний вплив цих змін на показники зовнішнього дихання?

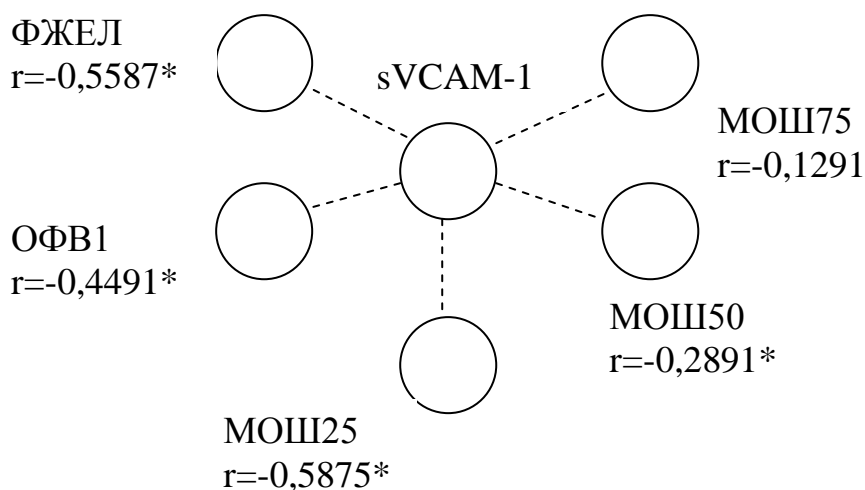


Рис. 5.3. Интеркореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові та показників ФЗД у дітей в періоді загострення БА.

Примітка. * - $p < 0,05$.

Відомо, що загальноприйнятим критерієм оцінки наявності загострення БА, а також його тяжкості є показники ФЗД. Проаналізувавши кореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові та показників ФЗД у дітей з БА (рис.5.3, 5.4), зазначені негативні взаємозв'язки між цими показниками в періоді загострення та збереження деяких зв'язків в періоді ремісії, і, навіть наростання сили зв'язку МОШ75 та рівня sVCAM-1 сироватки крові.

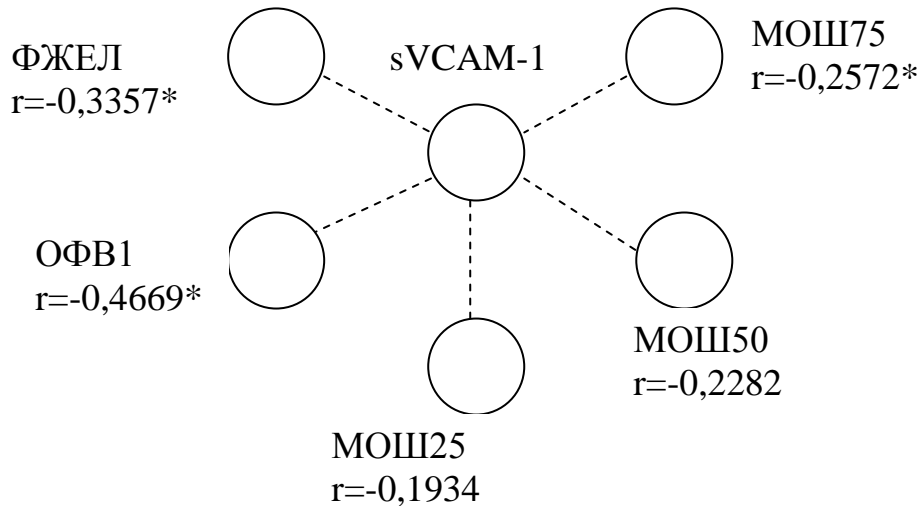


Рис. 5.4. Интеркореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові та показників ФЗД у дітей в періоді ремісії БА.

Примітка.*- $p < 0,05$.

Отже, дані рис. 5.3, 5.4 наглядно свідчать про суттєву залежність показників ФЗД від рівня sVCAM-1: чим вищі рівні sVCAM-1 в сироватці крові, тим гірші показники ФЗД, особливо ті, які найбільш притаманні для БА – ОФВ1, МОШ. Особливо наглядно та достовірно ці співвідношення, зокрема МОШ 75 та sVCAM-1 демонструють дані рис.5.3, являючись доказом причетності судинної молекули адгезії до запального процесу та порушення функції зовнішнього дихання при БА.

Більше того, мова, очевидно, може йти про більш значимі зміни в організмі під впливом запалення з участю sVCAM-1, на що вказують дані про наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків частоти дихання (ЧД) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) і концентрації sVCAM-1 в сироватці крові, наведені на рис.5.5.

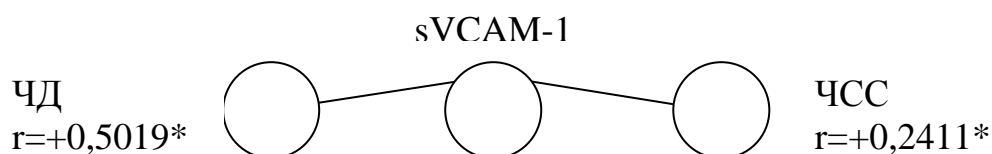


Рис. 5.5. Интеркореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові та ЧД та ЧСС у дітей в періоді загострення БА.

Примітка. *- $p < 0,05$.

Висновки до розділу 5.

При вивченні рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей хворих на БА встановлено достовірне підвищення рівнів даного показника у когорті вказаних пацієнтів як в періоді загострення, так і в періоді ремісії. Не відмічено залежності рівня sVCAM-1 в сироватці крові від віку хворих. Звертає увагу, що рівень зазначеного показника залежить від тяжкості та тривалості захворювання; відзначено його зниження в періоді ремісії, проте збереження цих змін. Виявлена залежність підвищення рівня sVCAM-1 в сироватці крові від тяжкості захворювання, активності процесу підтверджується і наявністю прямих кореляцій з показниками гострої фази запалення (глікопротеїдів, серомукоїда). Крім цього, підтверджено вплив судинної молекули міжклітинної адгезії в формуванні ендотеліальної дисфункції, а зокрема безпосередня її участь в процесах адгезії клітин запалення (нейтрофілів, еозинофілів, моноцитів) на ендотелії судини з наступною їх трансендотеліальною міграцією не тільки в періоді загострення БА, а навіть посилення цих взаємозв'язків в періоді ремісії. Ці обставини призводять до запуску цілого каскаду патологічних процесів: розвитку місцевого запалення, а отже і потовщення стінки судини, погіршення його вазодилатуючих здібностей та хронізація перебігу захворювання.

Зв'язок sVCAM-1 в сироватці крові з гуморальним (IgE, IgA, IgM), а також фагоцитарним ланцюгами імунітету свідчить про значну її роль в імунних механізмах захворювання.

Наявні взаємозв'язки з показниками ФЗД, ЧД, ЧСС свідчать про безпосередню причатність sVCAM-1 до розвитку та тяжкості прояву приступу БА.

Таким чином, sVCAM-1 може служити в якості діагностично-прогностичного критерію в тяжкості перебігу та хронізації БА. Експресія sVCAM-1 різними клітинами формує патологічний процес, який призводить до стійких змін в ендотелії судин та є одним із механізмів формування хронічного запалення.

РОЗДІЛ 6

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЇ СУДИН У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

В теперішній час відмічено суттєве збільшення чисельності пацієнтів з тяжким та ускладненим перебігом БА [59,72,102]. Частіше за все дебют захворювання починається в дитячому віці [87]. Несвоєчасність діагностики БА призводить до вагомих обмежень у різних аспектах життя людини та може ставати причиною інвалідизації хворих [28]. Для запобігання формування тяжких форм захворювання існує необхідність передбачення прогресування БА.

В генезі хронічного запалення бронхолегеневої системи не останнє місце займають судинні та ендотеліальні фактори [24,132]. Каскад запальних реакцій визначається активацією ендотелію [81], який експресує на своїй поверхні молекули міжклітинної адгезії (зокрема sVCAM-1), в результаті чого відбуваються процеси міграції ефektorних клітин і інфільтрації ними тканин та формування судинного запалення [81,76, 162,188,]. Пошкодження ендотелію призводить до порушення його нормального функціонування. Насамперед знижується синтез NO, а отже і пригнічується здатність судин до релаксації [62,99,167,172].

Під час дослідження проведено оцінку функціонального стану ендотелію у дітей, хворих на БА та функціональної системи в цілому.

6.1. Математичне моделювання функціонального стану ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму у періоді загострення та ремісії.

Для побудови функціональної залежності у дітей, хворих на БА, у періоді загострення між рівнями показників, які характеризують стан ендотеліальної функції (числовими змінними), було використано процедуру множинного регресивного аналізу з покроковим вилученням незначущих змінних із

регресивної моделі, у результаті якого було одержано такі математичні моделі:

$$\begin{aligned}
 sVCAM-1 = & 1266,574 + (982,452 * КІМ ЗСА) - (17,014 * ПД ПА 60) - (954,211 \\
 & * S\text{-нітрозотіол}) - (9,759 * NO_2 + NO_3) - (0,165 * IgE) - (4,666 * OFB1) - (4,263 \\
 & * МОШ50) + (6,386 * МОШ75) - (14,285 * Лейкоцити) - (3,160 * Нейтрофіли) \\
 R = 0,864 \quad R^2 = 0,747 \quad F=15,047 \quad p < 0,001 \quad (6.1)
 \end{aligned}$$

Рівень коефіцієнту множинної регресії ($R = 0,864$) відображає наявність статистично значущого зв'язку між показником sVCAM-1 та рівнями КІМ ЗСА, метаболітів оксиду азоту, рівнем IgE сироватки крові, показником ендотелійзалежної дилатації ПА, ФЗД та клітин запалення крові (зокрема лейкоцитами та нейтрофілами). Тим часом коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що підвищення рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей, хворих на БА, на 74,7% обумовлюється зміною рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\begin{aligned}
 NO_2 + NO_3 = & 26,653 - (0,00835 * sVCAM-1) + (1,081 * ПД ПА 30) + (0,432 * \\
 & ПД ПА 60) - (0,00295 * IgE) + (0,130 * ФЖЕЛ) - (0,120 * OFB1) - (0,0592 * \\
 & МОШ50) \\
 R = 0,762 \quad R^2 = 0,580 \quad F=11,056 \quad p < 0,001 \quad (6.2)
 \end{aligned}$$

Рівень коефіцієнту множинної регресії ($R = 0,762$) визначає наявність вірогідного зв'язку між вмістом $NO_2 + NO_3$ в сироватці крові та рівнями sVCAM-1 та IgE сироватки крові, показниками ендотелійзалежної дилатації ПА та ФЗД. Коефіцієнт детермінації (R^2) вказує, що рівень потужного вазодилататора (оксиду азоту) у хворих на БА під час загострення захворювання на 58,0% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$S\text{-нітрозотіол} = -0,128 + (0,0175 * \text{ПД ПА } 30) + (0,00786 * \text{ПД ПА } 60) - (0,0000221 * \text{IgE}) + (0,00286 * \text{ФЖЕЛ}) - (0,00210 * \text{ОФВ1}) + (0,000871 * \text{МОШ50})$$

$$R = 0,861 \quad R^2 = 0,742 \quad F=27,288 \quad p<0,001 \quad (6.3)$$

Рівень $R = 0,861$ засвідчує наявність тісного вірогідного зв'язку між концентрацією S-нітрозотіолу та показниками ендотелійзалежної дилатації ПА та ФЗД (зокрема ФЖЕЛ, ОФВ1, МОШ50), а також вмістом IgE в сироватці крові. Коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що рівень нітратів у хворих на БА під час загострення захворювання на 74,2% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\text{КІМ ЗСА} = 0,405 + (0,000329 * s\text{VCAM-1}) + (0,00296 * \text{МОШ50}) - (0,00361 * \text{МОШ75}) + (0,00758 * \text{тривалість захворювання}) + (0,0161 * \text{Лейкоцити}) + (0,000938 * \text{ЦІК})$$

$$R = 0,839 \quad R^2 = 0,703 \quad F=31,606 \quad p<0,001 \quad (6.4)$$

Дане рівняння демонструє наявність тісного зв'язку ($R=0,839$) між товщиною КІМ ЗСА та концентрацією sVCAM-1 в сироватці крові, показниками ФЗД (МОШ50, МОШ75) тривалістю захворювання та рівнем лейкоцитів крові. Коефіцієнт детермінації (R^2) в даному випадку дає можливість стверджувати, що товщина КІМ ЗСА у дітей із БА під час загострення на 70,3% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\text{ФЖЕЛ} = 10,680 + (0,00471 * s\text{VCAM-1}) - (9,736 * \text{КІМ ЗСА}) + (31,659 * S\text{-нітрозотіол}) + (0,779 * \text{ОФВ1}) + (0,0628 * \text{МОШ50}) + (0,393 * \text{вік}) + (0,0287 * \text{тривалість захворювання})$$

$$R = 0,923 \quad R^2 = 0,852 \quad F=68,522 \quad p<0,001 \quad (6.5)$$

Рівень $R = 0,923$ відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між параметром ФЖЕЛ та показниками функції ендотелію (рівнем

sVCAM-1 та S-нітрозотіолу, товщиною КІМ ЗСА,), ОФВ₁, МОШ50, віком дитини та тривалістю захворювання. Коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що показник ФЖЄЛ у хворих на БА під час загострення на 85,2% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\begin{aligned} \text{ОФВ}_1 &= 7,430 - (0,00119 * \text{sVCAM-1}) + (0,329 * \text{ПД ПА } 30) - (13,980 * \text{S-} \\ &\text{нітрозотіол}) + (0,869 * \text{ФЖЄЛ}) + (0,0565 * \text{МОШ75}) - (0,365 * \text{вік}) \\ R &= 0,907 \quad R^2 = 0,823 \quad F=65,131 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.6)$$

У даному випадку коефіцієнт множинної регресії $R = 0,907$ відображає наявність сильного вірогідного функціонального зв'язку між показником ОФВ₁ та віком дитини, показниками функції ендотелію судин (sVCAM-1, S-нітрозотіолу, ПД ПА 30), параметрами ФЖЄЛ, МОШ-75. Коефіцієнт детермінації (R^2) підтверджує, що рівень ОФВ₁ у дітей, хворих на БА, під час загострення на 82,3% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\begin{aligned} \text{МОШ75} &= 6,522 + (0,0135 * \text{sVCAM-1}) - (21,230 * \text{КІМ ЗСА}) - (30,241 * \text{S-} \\ &\text{нітрозотіол}) + (0,257 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) + (0,211 * \text{ОФВ}_1) + (0,682 * \text{МОШ50}) \\ R &= 0,820 \quad R^2 = 0,673 \quad F=28,806 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.7)$$

Рівень $R = 0,820$ відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між параметром МОШ-75 та показниками функціонального стану ендотелію судин (sVCAM-1, товщиною КІМ ЗСА, рівнями метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу та NO₂+ NO₃) сироватки крові), ОФВ₁, МОШ50. Коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що рівень МОШ75 у пацієнтів із БА під час загострення на 67,3% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\text{МОШ50} = 1,927 - (0,0163 * \text{sVCAM-1}) + (27,781 * \text{КІМ ЗСА}) + (82,975 * \text{S-нітрозотіол}) - (0,545 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) + (0,0747 * \text{ОФВ1}) + (0,756 * \text{МОШ75}) + (0,194 * \text{тривалість захворювання})$$

$$R = 0,838 \quad R^2 = 0,702 \quad F = 27,894 \quad p < 0,001 \quad (6.8)$$

Наведене вище рівняння регресії демонструє, що параметр МОШ50 має з високим ступенем вірогідності ($R = 0,838$) функціональний зв'язок з рівнями sVCAM-1 та метаболітами оксиду азоту (S-нітрозотіолу та $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) сироватки крові, товщиною КІМ ЗСА, показниками ОФВ1, МОШ75 та з тривалістю захворювання. Коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що рівень загального в'язкісного опору в хворих на БА під час загострення на 70,2% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\text{ПД ПА 30} = 5,717 - (0,000605 * \text{sVCAM-1}) - (0,227 * \text{ПД ПА 60}) + (19,797 * \text{S-нітрозотіол}) + (0,00475 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) - (0,000580 * \text{IgE}) + (0,0189 * \text{ОФВ1}) - (0,00480 * \text{МОШ50}) - (0,0659 * \text{тривалість захворювання})$$

$$R = 0,781 \quad R^2 = 0,610 \quad F = 10,748 \quad p < 0,001 \quad (6.9)$$

Рівняння 6.9 дозволяє стверджувати наявність сильного статистично значущого зв'язку ($R = 0,781$) між показником ПД ПА 30 і рівнями sVCAM-1, S-нітрозотіолу, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, IgE сироватки крові, показниками ОФВ1 та МОШ50, ПД ПА 60 та тривалістю захворювання. Коефіцієнт детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що ПД ПА 30 у дітей із БА під час загострення на 61,0% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

$$\text{ПД ПА 60} = 11,917 - (0,00174 * \text{sVCAM-1}) - (0,424 * \text{ПД ПА 30}) + (23,140 * \text{S-нітрозотіол}) - (0,0415 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) - (0,00225 * \text{IgE}) - (0,0228 * \text{ОФВ1}) + (0,0408 * \text{МОШ75}) - (0,0914 * \text{тривалість захворювання}) + (0,260 * \text{Лейкоцити}) - (0,0454 * \text{Нейтрофіли}) - (0,0827 * \text{НСТ-тест})$$

$$R = 0,794 \quad R^2 = 0,631 \quad F = 7,776 \quad p < 0,001 \quad (6.10)$$

Рівень $R = 0,794$ відображає наявність сильного статистично значущого зв'язку між вмістом ПД ПА 60 та рівнями sVCAM-1, S-нітрозотіолу, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, Ig E, лейкоцитами, нейтрофілами крові, ПД ПА 30, показниками ОФВ1, МОШ75, тривалістю захворювання та рівнем НСТ-тесту. Високий рівень коефіцієнту детермінації (R^2) дає можливість стверджувати, що рівень ПД ПА 60 у пацієнтів із БА під час загострення на 63,1% залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Проведений аналіз одержаних математичних моделей визначив, 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, NST-тест), рівня атопії (IgE) та основних параметрів ФЗД (рівняння 6.1-6.4, 6.9, 6.10). 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.

Під час оцінювання зв'язків параметрів ФЗД в періоді загострення БА зафіксовані функціональні зв'язки усередині системи, а саме: між показниками легеневих об'ємів та швидкостей (рівняння 6.5 – 6.8). В періоді загострення БА реєструються тісні зв'язки між показниками ФЗД та рівнями практично всіх показників функції ендотелію, що вивчалися. Зазначено, що ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить від тривалості захворювання (рівняння 6.4, 6.9, 6.10). Зниження вазодилатуючих речовин та погіршення тонуусу судин залежить також від рівня сенсibiliзації організму (рівня атопії) (рівняння 6.2, 6.3, 6.9, 6.10). Встановлено, що провідну роль в формуванні порушень ФЗД, а відповідно і тяжкості перебігу БА у дітей грає ступінь ендотеліальної дисфункції, а саме підвищення рівня sVCAM-1 (що сприяє адгезії на ендотелії судин біологічно активних речовин та клітин запалення, тобто відбувається пошкодження ендотелію, а відповідно і знижується синтез вазодилатуючих речовин та погіршується тонус судин).

Також проаналізовані функціональні залежності у дітей, хворих на БА, в періоді ремісії між рівнями показників, які характеризують функціональний стан ендотелію, та іншими параметрами (числовими змінними). У результаті проведених розрахунків було одержано такі статистично значущі математичні моделі:

$$sVCAM-1 = -103,312 + (6,868 * \text{тривалість захворювання}) + (3,365 * \text{ЦК}) - (3,142 * \text{ОФВ1}) + (9,120 * \text{МОШ75}) + (561,213 * \text{КІМ ЗСА}) + (9,217 * \text{Лімфоцити}) + (21,763 * \text{Моноцити}) - (9,936 * \text{ПД ПА 30}) - (15,428 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3)$$

$$R = 0,912 \quad R^2 = 0,831 \quad F=22,384 \quad p<0,001 \quad (6.11)$$

$$\text{NO}_2 + \text{NO}_3 = 2,795 - (0,000609 * \text{IgE}) - (0,144 * \text{тривалість захворювання}) - (0,150 * \text{нейтрофіли фагоцитуючі}) - (0,825 * \text{NST-тест}) + (0,0954 * \text{ФЖЕЛ}) - (0,183 * \text{МОШ75}) + (0,929 * \text{Лейкоцити}) - (0,702 * \text{Еозинофіли}) + (0,466 * \text{Моноцити}) + (0,926 * \text{частота дихання}) + (1,112 * \text{ПД ПА 60}) + (77,217 * \text{S-нітрозотіол})$$

$$R = 0,939 \quad R^2 = 0,882 \quad F=12,462 \quad p<0,001 \quad (6.12)$$

$$\text{S-нітрозотіол} = -0,0197 + (0,00458 * \text{ПД ПА 60}) - (0,000449 * \text{ЧСС}) + (0,000122 * \text{МОШ75}) + (0,00689 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3) + (0,00105 * \text{тривалість захворювання})$$

$$R = 0,860 \quad R^2 = 0,739 \quad F=48,091 \quad p<0,001 \quad (6.13)$$

$$\text{КІМ ЗСА} = 1,187 + (0,00221 * \text{тривалість захворювання}) + (0,00366 * \text{NST-тест}) + (0,000302 * \text{sVCAM-1}) - (0,00252 * \text{ФЖЕЛ}) - (0,00240 * \text{МОШ50}) - (0,00501 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3)$$

$$R = 0,842 \quad R^2 = 0,709 \quad F=21,956 \quad p<0,001 \quad (6.14)$$

$$\text{ФЖЕЛ} = 35,374 + (0,391 * \text{тривалість захворювання}) - (0,575 * \text{NST-тест}) + (0,433 * \text{ОФВ1}) + (0,311 * \text{МОШ75}) - (1,431 * \text{Лейкоцити}) - (0,893 * \text{Еозинофіли}) + (0,384 * \text{ПД ПА 60}) - (23,058 * \text{S-нітрозотіол})$$

$$R = 0,731 \quad R^2 = 0,534 \quad F=5,158 \quad p<0,001 \quad (6.15)$$

$$\begin{aligned} \text{ОФВ1} &= 35,249 - (0,391 * \text{тривалість захворювання}) - (0,00604 * \text{sVCAM -1}) + \\ & (0,600 * \text{ФЖЕЛ}) + (0,147 * \text{МОШ50}) - (14,497 * \text{S-нітрозотіол}) \\ R &= 0,704 \quad R^2 = 0,596 \quad F=16,699 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.16)$$

$$\begin{aligned} \text{МОШ50} &= 40,537 - (0,0104 * \text{sVCAM -1}) + (0,154 * \text{ОФВ1}) + (0,599 * \\ \text{МОШ75}) &- (0,241 * \text{NO}_2+\text{NO}_3) \\ R &= 0,669 \quad R^2 = 0,547 \quad F=17,378 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.17)$$

$$\begin{aligned} \text{МОШ75} &= 43,459 + (0,0106 * \text{sVCAM -1}) + (0,0866 * \text{ФЖЕЛ}) + (0,459 * \\ \text{МОШ50}) &- (21,572 * \text{КІМ ЗСА}) - (0,878 * \text{ПД ПА 30}) + (0,677 * \text{ПД ПА 60}) + \\ & (0,183 * \text{NO}_2+\text{NO}_3) \\ R &= 0,713 \quad R^2 = 0,609 \quad F=12,268 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.18)$$

$$\begin{aligned} \text{ПД ПА 30} &= 8,772 - (0,0342 * \text{тривалість захворювання}) - (0,00180 * \text{sVCAM -} \\ & 1) - (0,0420 * \text{МОШ75}) + (0,389 * \text{ПД ПА 60}) + (7,438 * \text{S -нітрозотіол}) \\ R &= 0,738 \quad R^2 = 0,545 \quad F=20,344 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.19)$$

$$\begin{aligned} \text{ПД ПА 60} &= 0,316 - (0,000446 * \text{sVCAM -1}) - (0,0375 * \text{МОШ50}) + (0,0706 * \\ \text{МОШ75}) &+ (0,604 * \text{ПД ПА 30}) + (9,579 * \text{S -нітрозотіол}) \\ R &= 0,716 \quad R^2 = 0,513 \quad F=17,926 \quad p<0,001 \end{aligned} \quad (6.20)$$

За аналогією із попередніми, можна констатувати, що коефіцієнти множинної регресії в усіх зазначених моделях підтверджують наявність вірогідного функціонального зв'язку між показником, що знаходиться в лівій частині рівняння, та рівнями незалежних складових цього рівняння регресії. У свою чергу, коефіцієнти детермінації в цих моделях демонструють на скільки відсотків рівень параметру, що аналізується, залежить від зміни рівня незалежних складових цього рівняння регресії.

Під час оцінювання основних показників функції ендотелію судин можна сказати, що в періоді ремісії БА ступінь прояву ендотеліальної

дисфункції значною мірою залежить від концентрації судинної молекули міжклітинної адгезії-1, запальних складових (клітин запалення крові, показників фагоцитозу) та від тривалості захворювання (рівняння 6.11-6.13,6.19,6.20). Таким чином, можна сказати, що в періоді ремісії продовжується запальний процес в ендотелії судин, а разом з цим і в цілому організмі. Це також підтверджується збереженням тісних зв'язків між показниками функції ендотелію та параметрами ФЗД, особливо тими, що притаманні саме для БА (ОФВ1, МОШ50, МОШ75).

Ці залежності вказують на вагому роль ендотелію та судинних факторів у формуванні запального процесу та прогресуванні БА у дітей.

6.2. Математичне прогнозування розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.

Враховуючи виявлені достовірні зміни біохімічних та інструментальних показників функції ендотелію у дітей, хворих на БА в залежності від тяжкості перебігу, проведено математичне моделювання ймовірності розвитку тяжкого перебігу захворювання. Для того щоб з'ясувати, які фактори слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми, виконано процедуру множинного логістичного регресивного аналізу, де бінарною залежною змінною було обрано відповідно 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 «0», якщо цієї ознаки не було встановлено.

Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації (Percent Concordant - PC). Цей показник рівний частці спостережень, які було правильно перекласифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Чим ближчий цей показник до 100%, тим вища якість одержаної моделі.

Математично модель логістичної регресії представлена у вигляді залежності логарифма шансу настання прогнозованої події (логіт) від лінійної комбінації факторних змінних:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Z}},$$

де P - ймовірність прогнозованої події,

$$Z = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_n * X_n;$$

e - математична константа 2,72;

a - константа моделі;

X_1, X_2, X_n — значення незалежних змінних,

b_1, b_2, b_n — коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії,

n - порядковий номер предиктора, включеного до рівняння.

Побудова логістичної регресійної моделі проводили методом покрокового виключення прогностичних факторів з визначенням мінімального набору предикторів за оцінкою квадрата Нейджелкерка (значення коефіцієнта детермінації R^2 , що показує частку впливу всіх предикторів моделі на дисперсію залежною змінною).

Встановлено, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування тяжкого перебігу БА, відносяться обтяжений сімейний алергоанамнез, рівень sVCAM-1 сироватки крові, товщина КІМ ЗСА, рівень NO₂+NO₃ сироватки крові. Інші чинники, які вивчалися, не продемонстрували сили зв'язку й ступеня значущості (табл. 6.1).

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 = розвиток тяжкого перебігу БА, 0 = відсутність розвитку тяжкого перебігу БА), що спостерігаються, було протиставлено, які передбачені на основі розрахованої моделі). Загалом, вірно було розпізнано 64 випадків з 74, що складає 86,4%.

Таблиця 6.1

**Статистичні характеристики множинної логістичної регресії факторів,
які потенційно спроможні впливати на формування тяжкого перебігу
бронхіальної астми у дітей**

Змінна	Коефіцієнт	Станд. коефіцієнт	P
Constant	0,633	-	
Обтяжений сімейний алергоанамнез	0,359	0,383	<0,001
sVCAM-1	0,00063	0,250	<0,001
Товщина КІМ ЗСА	0,477	0,160	<0,001
NO ₂ +NO ₃	0,0147	0,186	<0,001

Примітка: R = 0,890, R² = 0,800 F= 65,993, p<0,001

За результатами проведеного аналізу було створено рівняння множинної регресії:

$$z = 0,633 + (0,359 * \text{обтяжений сімейний алергоанамнез}) + (0,00063 * \text{sVCAM-1}) + (0,477 * \text{товщину КІМ ЗСА}) + (0,0147 * \text{NO}_2 + \text{NO}_3)$$

Якщо ми розглянемо випадок з дитиною із БА, середньоважким персистуючим перебігом, який в результаті обстеження мав обтяжений сімейний алергоанамнез, та мав наступні показники функції ендотелію: sVCAM-1 сироватки крові – 1480,31 нг/мл, NO₂+NO₃ сироватки крові – 13,24 мкмоль/мл, товщину КІМ ЗСА – 1,2 мм, то виходячи із рівняння:

$$z = 0,633 + (0,359 * 1) + (0,00063 * 1480,31) + (0,477 * 1,2) + (0,0147 * 16,98)$$

$$z = 2,7465$$

Обчислюємо імовірність формування в цієї дитини тяжкого перебігу БА:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-2,7465}} = 0,939$$

Таким чином, імовірність розвитку тяжкого перебігу БА у данному випадку дорівнює 0,939 або 93,9%.

Висновки до розділу 6.

Проведений аналіз визначив тісні взаємозв'язки між показниками ФЗД та функції ендотелію в періоді загострення БА. Ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить від тривалості основного захворювання, рівнів показників запалення та атопії. Зазначено збереження запального процесу в ендотелії судин і під час ремісії БА. Тобто триває експресія sVCAM-1, що підтримує патологічний процес в бронхолегеневій системі.

За допомогою множинного логістичного регресивного аналізу проведено математичне моделювання ймовірності розвитку тяжкого перебігу захворювання. Встановлені фактори, які слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми (обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні sVCAM-1 та NO₂+NO₃ сироватки крові, товщину КІМ ЗСА).

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом останніх декількох десятиліть відзначено значне зростання алергічних захворювань [139,192]. У всьому світі респіраторні алергози (зокрема бронхіальна астма (БА) і алергічний риніт) становить майже 700 млн. випадків. БА, будучи найбільш поширеним хронічним станом серед дитячого населення, може призводити до значного погіршення якості життя, і, навіть до ризику смерті. Важливий також і економічний тягар цього захворювання, як безпосередній (надання медичної допомоги, диспансеризація, госпіталізації і діагностичне обстеження), так і непрямий (численні відсутності на роботі та зниження продуктивності, а також відсутність дітей в школі і зниження їх успішності). Тобто наявність БА здійснює негативний вплив не тільки на самих хворих, а і на членів їх сімей і суспільства в цілому [139].

Незважаючи на розуміння багатьох моментів цього захворювання, дана проблема залишається дискусійною до теперішнього часу. Особливу увагу привертає гіподіагностика, адже часто напад БА замінюють діагнозом різноманітних форм бронхіту [56]. Ці обставини призводять не тільки до неадекватного призначення лікування, а і погіршенню перебігу основного захворювання.

Патогенез БА складний і багатогранний. Персистуюче запалення, що характерне для цього стану та може викликатися різними чинниками (алергени, віруси, метеоумови, фізичне навантаження тощо), індукує гіперреактивність дихальних шляхів, тобто призводить до їх обструкції [92,141,151]. Ці процеси переважно зворотні, однак в подальшому можуть формуватися і структурні зміни та відбувається ремоделювання стінки бронхів [141].

Запалення при БА є результатом порушення імунного балансу в клітинних, гуморальних та неспецифічних ланках [14,98]. В розвитку запального процесу одну з ключових ролей грають міжклітинні взаємодії, а

саме трансендотеліальна міграція клітин до вогнища запалення [90,166]. В цей момент активно взаємодіють ендотелій, клітини запалення, коагуляційна система крові і система комплементу [90,47,57]. Особливу зацікавленість представляє участь ендотелію, який не тільки створює умови для підтримки судинного гомеостазу [75,76,176], але і володіє прозапальною, фібринолітичною, антипроліферативною активністю [29,39].

Незважаючи на активне дослідження функції ендотелію та факторів адгезії, які він експресує, на даний час не має чіткого уявлення щодо його ролі у вивченні механізмів розвитку, формування і прогресування БА у дітей, що і послужило передумовою для проведення даного дослідження з позиції системного підходу до взаємозв'язків факторів судинної міжклітинної адгезії, запалення та ендотеліальної функції у дітей, хворих на БА, в залежності від віку хворих, перебігу, тривалості та тяжкості захворювання.

Для реалізації поставленої мети обстежено 91 дитина (50 хлопчиків та 41 дівчинка), віком від 6 до 17 років з БА, в періоді загострення та ремісії. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей, порівнянних за статтю та віком, які не мали ознак будь-якого захворювання.

Всі хворі, в залежності від тяжкості захворювання, розподілені на 3 групи: до 1-ої групи увійшли діти з легким персистуючим перебігом БА (n=40), до 2-ої групи – з середньотяжким перебігом (n=34), до 3-ої групи – з тяжким перебігом захворювання (n=17). Переважали діти молодшого та старшого шкільного віку ($90,1 \pm 3,13\%$, $p=0,0000$).

У загальній кількості дітей не визначено достовірної різниці за половим диморфізмом ($p=0,1790$), але при аналізі наведених даних відмічена тенденція до переважання дівчаток у дітей дошкільного віку ($p=0,0842$) та хлопчиків у дітей молодшого шкільного віку ($p=0,070$), що узгоджується з літературними даними [101,127].

У значній кількості хворих відмічена наявність несприятливого фону для розвитку БА, а саме: більш, ніж у третини випадків ($31,8 \pm 4,9\%$) матері

дітей мали обтяжений акушерський анамнез; тільки 71 дитина народжена фізіологічним шляхом, а 20 дітей ($22,0 \pm 1,9\%$) – шляхом кесаревого розтину; 3 пацієнтам у перші 7 днів життя проведена штучна вентиляція легень; у більшості дітей ($75,8 \pm 4,5\%$) не дотримані рекомендації щодо природного вигодовування до 1 року життя, а половина хворих ($45,9 \pm 5,2\%$) взагалі знаходились на ранньому (з 1 місяця життя) штучному вигодовуванні. Безумовно, дані обставини не могли не вплинути на процеси формування та дозрівання як бронхолегеневої, так і імунної системи, системи гемостазу у хворих.

При аналізі спадкової обтяженості за алергічними захворюваннями зазначено, що у більшості ($68,1 \pm 4,9\%$, $p=0,0000$) хворих на БА найближчі родичі мали алергічні захворювання, а найбільш часті випадки обтяженого сімейного алергоанамнезу зустрічаються у дітей з тяжким перебігом захворювання ($p_{1-3} = 0,0408$, $p_{2-3} = 0,0127$). Відмічений високий ризик ($RR=7,111$ [ДІ 1,991-51,025], $p<0,05$) формування тяжкої БА у дітей з сімейною схильністю до алергії, що підтверджується наявністю зв'язку між тяжкістю перебігу захворювання та обтяженим сімейним алергоанамнезом ($\chi^2 = 6,078$ ($p<0,05$), а при більш детальному аналізі визначена середня сила зв'язку між цими ознаками ($C'=0,352$).

Практично у всіх обстежених ($96,7 \pm 1,9\%$, $p=0,0000$) відмічена наявність несприятливого преморбідного фону (патологія ЛОР-органів, перенесені оперативні втручання, патологія ШКТ, порушення обміну та ін.). Окрім зазначеного на тяжкість перебігу БА впливають і часті гострі респіраторні захворювання, що підтверджено виявленим зв'язком між тяжкістю перебігу БА та частими ГРЗ ($\chi^2 = 11,206$, $p<0,01$) та відносно сильним зв'язком між вказаними обставинами ($C'=0,468$). У дітей з частими ГРЗ ризик виникнення тяжкого перебігу захворювання у 8,9 раз вище ($RR=8,9$ [ДІ 2,249-35,555], $p<0,01$).

У половини обстежених (52 дитини ($57,1 \pm 5,1\%$)) встановлена та чи інша супутня алергопатологія. Також зазначено, що при наявності цієї ознаки

мається високий відносний ризик ($RR=3,500$ [ДІ 1,080-11,343] $p<0,05$) формування саме тяжкого перебігу БА, а встановлений зв'язок між тяжкістю перебігу БА у дітей та наявною алергопатологією ($\chi^2=5,425$, $p<0,05$) має середню силу ($C'=0,335$).

Відзначено, що зі зростанням тяжкості перебігу БА збільшується кількість хворих на алергічний риніт ($(70,6\pm 11,0)\%$, $p=0,0131$), як сезонного, так і цілорічного, що може вказувати на спорідненість патогенетичних механізмів формування хвороби. Під час проведення більш детального аналізу встановлений відносно сильний зв'язок між наявністю алергічного риніту та тяжкістю перебігу БА ($C'=0,557$). Крім того, було з'ясовано, що ризик формування тяжкого перебігу БА у дітей з алергічним ринітом у 3,8 раз вищий ($RR=3,8$ [ДІ 1,557-9,360], $p<0,01$). Тобто наявність супутньої алергопатології, а саме алергічного риніту можуть обтяжувати перебіг БА, що також узгоджується з літературними даними [46,70].

Кількість дітей з тривалістю захворювання більше 5 років переважала у пацієнтів з тяжким перебігом (в цій групі пацієнтів вони превалювали $(88,2\pm 7,8\%$, $p=0,0001$). При між груповому порівнянні дана обставина також є достовірною ($p_{1-3}=0,0028$, $p_{2-3}=0,0068$). Це може вказувати на становлення БА як хронічного запального захворювання та підтверджувати логіку перебігу патологічного процесу.

Серед обстежених переважали діти з атопічною формою захворювання ($75,8\pm 4,5\%$, $p=0,0000$), що можна пояснити високим рівнем сенсibiliзації цих пацієнтів. Ця форма БА переважала у хворих 1-ї та 2-ї груп ($p=0,0000$ та $p=0,0000$ відповідно), в той час як у хворих 3-ї групи превалювали хворі на змішану форму БА ($p=0,0018$). Встановлений зв'язок між тяжкістю перебігу та змішаною формою захворювання ($\chi^2=31,188$, $p<0,01$) може бути пов'язаний не тільки з порушенням певної ланки в імунній системі, а і обумовлений патологічним процесом із залученням як клітинного так і гуморального ланцюгів, та дією змішаних чинників (атопічних, інфекційних та ін.) на формування запального процесу.

Обстеження хворих дітей на БА включало проведення лабораторних (клінічних та біохімічних) та інструментальних досліджень.

У клінічному аналізі крові звертало на себе увагу підвищення рівня гемоглобіну крові у 11 пацієнтів ($12,0 \pm 3,4\%$), що може бути обумовлено компенсаторною реакцією червоної крові на гіпоксію. У 10 хворих ($10,9 \pm 3,3\%$) зареєстрований лейкоцитоз свідчить про активацію бактеріальної інфекції. Підвищення рівня нейтрофілів у 18 обстежуваних ($19,8 \pm 4,2\%$) свідчить не тільки на користь бактеріальної інфекції, але також може бути проявом хронічного запального процесу, адже вивільняючи різні ферменти, реактивний кисень, цитокіни, хемокіни, вони опосередковано впливають на запалення дихальних шляхів [92]. Наявність еозинофілії майже у чверті хворих ($22,0 \pm 4,3\%$) можна вважати непрямим підтвердженням ролі еозинофілів у формування хронічного алергічного запалення. У 20 пацієнтів ($22,0 \pm 4,3\%$) зареєстровано підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), що розцінено як прояв неспецифічного запалення.

Наявність диспротеїнемії за рахунок підвищення рівня γ -глобулінів у дітей всіх груп свідчить про активацію імунної системи.

Встановлені зміни свідчать про наявність у цих хворих в тій чи іншій мірі ознак запального процесу. Зниження рівнів параметрів об'ємних швидкостей видиху, а саме $ОФВ_1$, $МОШ-25$, $МОШ-50$, $МОШ-75$ свідчить про наявність обструктивних порушень функції зовнішнього дихання з переважанням дистальної обструкції, що характерно саме для БА.

Важливим було проведення імунологічного обстеження дітей. Виявлені суттєві зміни в клітинному, гуморальному імунитеті та в фагоцитарному ланцюзі як в періоді загострення, так і в поза активності процесу, що може свідчити на користь зберігання патологічного процесу навіть після констатації ремісії.

Посилення активності клітинного імунітету, а саме достовірне підвищення ($p < 0,05$) рівнів CD3 (CD3, абс. у дітей 1-ї та 2-ї групи перевищував у 1,4 рази, в порівнянні з показником групи контролю), CD4

(CD4 абс. у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп підвищувався у 1,6 разів, а у хворих 3-ї групи – у 1,3 рази, порівнянно зі значенням дітей групи контролю, та CD4 % у дітей 1-ї та 2-ї груп перевищував у 1,3 та 1,1 рази відповідно), CD8 (рівень CD8 абс. підвищувався у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп у 1,4 рази, в порівнянні з показником групи контролю та рівня CD8 % у пацієнтів 3-ї групи у 1,2 рази), CD16 (zareєстровано достовірне підвищення рівнів як CD16 абс. (у 1,7 разів у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп, та у 2,3 рази – у хворих 2-ї групи), так і CD16 % у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп (у 1,3; 1,6; 1,9 разів відповідно)) у хворих на БА може говорити не тільки про наявність активного запального процесу, але і свідчити про порушення імунорегуляції.

В періоді ремісії зберігаються деякі зміни в рівні певних клітин (CD3 абс. перевищує норму у 1,3 рази у хворих 1-ї групи, CD16 абс. у хворих 1-ї групи - у 1,3 рази, а у дітей 2-ї та 3-ї груп – у 1,7 разів, та рівень CD16 % у пацієнтів 1-ї, 2-ї груп – у 1,3 рази, а у хворих 3-ї групи – у 1,4 рази), але відмічено достовірне зниження рівня CD4 абс. ($p < 0,05$) у хворих на середньоважку та важку форми (у 1,8 разів) БА, а також рівня CD4 % (у 1,2 рази) у пацієнтів 3-ї групи. Окрім цього, в періоді загострення відмічено достовірне підвищення показника IRI у пацієнтів з легкою та середньо важкою персистуючою БА (у 1,2 рази), та зниження його в періоді ремісії у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп (у 1,4; 1,7 та 1,9 разів відповідно). Ці обставини опосередковано вказують на наявність дисфункції імунітету.

Констатовано достовірне підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у всіх хворих на БА в періоді загострення БА (у дітей 1-ї групи – у 3,7 разів, у пацієнтів 2-ї групи – у 3,6 разів, та у хворих 3-ї групи – у 5,3 рази, в порівнянні з показником дітей групи контролю ($p < 0,01$)). В періоді ремісії БА рівень ЦІК достовірно знижувався у дітей 1-ї групи на 8,0% та у хворих 2-ї групи на 14,4%, але залишався достовірно вище показників групи контролю ($p_{c-1ремісія} = 0,0000$; $p_{c-2ремісія} = 0,0000$). Що стосується дітей 3-ї групи, то цей показник в періоді ремісії достовірно не знижувався ($p_{Загострення-3ремісія} = 0,3454$; $T=6,0$), залишаючись значно вище

показника у дітей групи контролю (у 4,8 разів перевищуючи нормативні значення, $p_{с-зремісія} = 0,0000$). Це також може вказувати на збереження хронічного запалення навіть поза активністю процесу.

Визначені також зміни гуморального ланцюгу імунітету. Окрім збільшення рівня CD22 (CD22, абс. у 1,6 разів у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп та у 1,2 рази – у пацієнтів 3-ї групи, в порівнянні з його рівнем дітей групи контролю, $p < 0,05$; а також CD22,% - у хворих 1-ї групи (у 1,4 рази), у пацієнтів 2-ї групи (у 1,5 разів) та у дітей 3-ї групи (1,6 разів), порівнянно з показником дітей групи контролю, $p < 0,05$), зазначений прямий кореляційний зв'язок між рівнями CD4 абс. та CD22 абс. у дітей 1-ї групи ($r = +0,61$ $p < 0,05$) та 2-ї групи ($r = +0,60$ $p < 0,05$), що вказує на дієвість імунної системи та активний синтез імуноглобулінів під впливом Т- лімфоцитів (CD4). На зміни в системі імунорегуляції вказують і встановлене підвищені рівні імуноглобулінів класів IgA, IgM, та зокрема IgE у обстежених. Високий рівень IgE свідчить про переважаючий вплив Th2-цитокінового профілю на імунну відповідь при цьому захворюванні, що узгоджується з літературними даними [92,174].

Зниження показників фагоцитарного ланцюгу імунітету в періоді загострення (нейтрофілів фагоцитуючих (НФ) у пацієнтів 1-ї групи (на 16,2% нижче від показників дітей групи контролю) та 3-ї групи (на 22,9% нижче, ніж у обстежених групи контролю, $p < 0,01$), фагоцитарного числа (ФЧ) у дітей всіх груп (на 26,6%– у хворих 1-ї групи, на 15,5% – у дітей 2-ї групи та на 35,5% – у пацієнтів 3-ї групи, в порівнянні з нормативним показником дітей групи контролю, $p < 0,05$), достовірне зниження ІАН відмічено у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп (на 21,8%, на 13,6% та на 25,4% відповідно, $p < 0,05$), а рівня МП (СЦК) тільки у хворих 1-ї групи (на 4,7% нижче від показника групи контролю, $p < 0,05$), рівень ЛКБ (СЦК) знижувався у хворих 1-ї та 3-ї груп (на 3,3%), в порівнянні показником дітей групи контролю, $p < 0,05$), а також NST - тесту, % у пацієнтів 2-ї (на 44,4%) та 3-ї груп (на 55,5%), порівняно з значенням дітей групи контролю, $p < 0,01$) та збереження цих змін, і, навіть

поява додаткових (а саме НСТ-тесту – у хворих 1-ї групи (зниження зазначеного показника на 44,4% від прийнятого норматива, $p < 0,01$) та НФ – у дітей 2-ї групи (на 16,9%, $p < 0,01$) також може сприяти розвитку захворювання та говорити про зниження компенсаторних механізмів захисту.

Тобто у дітей, хворих на БА, є значні розлади в системі імунорегуляції: посилення активності клітинного імунітету за рахунок зростання Т-хелперів і Т-супресорів, а також НК-клітин. Порушення гуморального ланки, яке невідривно пов'язане з функціонуванням клітинного імунітету, що і підтверджується кореляційним зв'язком, вказує на націленість імунної відповіді в бік алергічної спрямованості. Про патологію імунних механізмів захисту, що сприяють розвитку захворювання, також свідчить і підвищення рівнів ЦІК, так само, як і порушення процесів фагоцитозу. Всі перераховані моменти можуть не тільки сприяти розвитку патологічного процесу, а і підтримувати його, адже значна кількість змін зберігається і в динаміці.

При оцінці функціонального стану ендотелію судин у дітей з персистуючою БА виявлені певні порушення. У всіх обстежених в періоді загострення встановлено статистично значуще зниження % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. (у дітей 1-ї групи – у 2,8 разів нижче від показника обстежених групи контролю, у дітей 2-ї групи – у 3,2 разів, у пацієнтів 3-ї групи – у 3,3 рази) і на 60 сек. після оклюзії (у хворих 1-ї групи – у 3,3 рази нижче від значення дітей групи контролю, у пацієнтів 2-ї групи – у 2,9 разів, у дітей 3-ї групи – у 4,2 рази) ($p < 0,001$), що говорить про погіршення вазодилатуючих властивостей судини. Найбільш виражені зміни встановлені у пацієнтів з тяжкою астмою (зниження % приросту діаметра ПА на 76,2% від прийнятих нормативів). При проведенні попарного порівняння не встановлено достовірних відмінностей % приросту діаметра плечової артерії на 30 сек. між показниками дітей 2-ї та 3-ї груп та % приросту діаметра плечової артерії на 60 сек. між показниками дітей 1-ї і 2-ї груп ($p > 0,05$), що свідчить на користь істотних змін функції ендотелію судини вже при легкій астмі, а також говорить про можливе формування більш стійких

змін при середньотяжкому перебігу та поступово призводити 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 в періоді загострення ($p < 0,001$) концентрації метаболітів оксиду азоту в сироватці крові (S-нітрозотіола (у дітей 1-ї групи відмічено зниження показника у 1,8 разів, у хворих 2-ї групи – у 2,4 рази, у пацієнтів 3-ї групи – у 3,0 рази від нормативів дітей групи контролю) та $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ (у пацієнтів 1-ї групи – у 1,6 разів, у хворих 2-ї групи – у 1,9 разів, у дітей 3-ї групи – у 2,2 рази нижче, ніж значення у обстежених групи контролю)). Тобто 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 зазначені кореляційні зв'язки рівня S-нітрозотіолу та ПД ПА 30, % та ПД ПА 60 ($r = +0,6$) та зростання сили зв'язку у хворих 3-ї групи ($r = +0,8$); рівня $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ та ПД ПА 30 та ПД ПА 60 ($r = +0,4$) у дітей 1-ї та 2-ї груп, і також посилення цих зв'язків у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання ($r = +0,7$); ($p < 0,05$)).

Разом із погіршенням пружно-еластичних властивостей стінки судини встановлені і структурні порушення ендотелію, а саме визначене достовірне потовщення КІМ ЗСА у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп в періоді загострення (у 1,5 разів, 1,6 разів та у 2,0 рази відповідно перевищуючи нормативні показники дітей групи контролю) та збереження цих змін в періоді ремісії (у хворих 1-ї групи – перевищення нормативів у 1,3 рази, у дітей 2-ї групи – у 1,6 разів та у пацієнтів 3-ї групи – у 1,8 разів) ($p < 0,001$).

Отже, у всіх хворих дітей на БА наявні ознаки ендотеліальної дисфункції в періоді загострення вже при легкому перебігу захворювання. В періоді ремісії відмічено достовірне покращення практично всіх показників ($p < 0,05$), окрім ПД ПА 30 у дітей з тяжким перебігом ($p > 0,05$). Тобто у цієї

кагорти дітей навіть поза активністю процесу не просто зберігаються ознаки порушення функції ендотелію, а навіть не стухають. Це може бути несприятливою ознакою в перебігу патологічного процесу.

Ступінь прояву ендотеліальної дисфункції залежить не тільки від тяжкості перебігу, але і від тривалості захворювання. Підставою для даного ствердження є наявність кореляційних зв'язків між тривалістю захворювання та показниками функції ендотелію в періоді загострення (з товщиною КІМ ЗСА ($r=+0,4$), з показником ендотелій залежної дилатації ПА ($r=-0,3$), з метаболітами оксиду азоту ($r=-0,4$)), та збереження цих зв'язків в періоді ремісії (збереження на такому ж рівні з товщиною КІМ ЗСА ($r=+0,4$), з ПД ПА 30 і ПД ПА 60 ($r=-0,3$), деяке зниження сили зв'язку з метаболітами оксиду азоту, але при збереженні достовірності ($r=-0,3$), $p<0,05$).

Залежність ступеня прояву БОС від функціонального стану ендотелію судин підтверджується наявністю кореляційних зв'язків з показниками ФЗД (а саме ОФВ1 з ПД ПА 30 ($r=+0,4$), та з S-нітрозотіолом ($r=+0,4$); МОШ25 з ПД ПА 30 ($r=+0,5$), з S-нітрозотіолом ($r=+0,5$) та рівнем NO₂+NO₃ сироватки крові ($r=+0,3$); МОШ50 з ПД ПА 30 ($r=+0,3$) та рівнем S-нітрозотіолу ($r=+0,3$); МОШ75 з рівнем S-нітрозотіолу ($r=+0,3$), $p<0,05$), та збереження цих взаємозв'язків (зокрема МОШ75 з ПД ПА 60 ($r=+0,3$) та рівнями метаболітів оксиду азоту ($r=+0,3$), $p<0,05$) в періоді ремісії. Окрім цього зазначені негативні коефіцієнти кореляції в періоді загострення ЧД з % приросту діаметра ПА на 30 сек ($r=-0,5$), з рівнем S-нітрозотіолу ($r=-0,5$) та рівнем NO₂+NO₃ сироватки крові ($r=-0,3$), а також ЧСС з вказаними показниками функції ендотелію ($r=-0,3$). Що стосується цих взаємозв'язків в періоді ремісії, то вони не тільки зберігаються, але деякі навіть наростають (ЧД з ПД ПА 30 ($r=-0,5$), з рівнями метаболітів оксиду азоту ($r=-0,3$); ЧСС з показниками ендотелій залежної вазодилатації ($r=-0,6$) та з рівнями метаболітів оксиду азоту ($r=-0,4$), $p<0,05$). Таким чином, зниження еластичності судин та протизапальних медіаторів може перешкоджати

повноцінному газообміну, або навпаки, хронічна гіпоксія призводить до патологічних реакцій в ендотелії, тобто, формується порочне коло.

Про активацію та порушення функції ендотелію свідчить і достовірне підвищення рівня sVCAM-1 в сироватці крові у дітей, хворих на БА в періоді загострення (у дітей з легким перебігом захворювання вказаний показник перевищував значення обстежених групи контролю у 1,4 рази, у хворих з середньо важким перебігом – у 1,7 разів, у пацієнтів з найбільш важкою формою БА – у 2,3 рази, $p < 0,001$). В періоді ремісії відмічено статистичне значуще зниження рівня вказаного показника (на 10,6% від його рівня в періоді загострення у пацієнтів 1-ї групи, на 10,1% - у хворих 2-ї групи та на 11,7% - у дітей 3-ї групи; $p < 0,001$, $T = 0,00$), однак, не досягає нормативних параметрів групи контролю ($p < 0,001$).

Встановлено, що рівень вказаного показника залежить від тяжкості перебігу БА. Чим важче ступінь захворювання, тим активніше відбувається експресія молекули міжклітинної адгезії ендотелієм. Це підтверджується і наявністю взаємозалежності рівня sVCAM-1 в сироватці крові та ступеню прояву ендотеліальної дисфункції, яка наростає з тяжкістю захворювання (у дітей 1-ї групи наявні кореляційні зв'язки з ПД ПА 30 ($r = -0,4$), та ПД ПА 60 ($r = -0,5$), з метаболітами оксиду азоту ($r = -0,5$), з товщиною КІМ ЗСА ($r = +0,5$); у дітей 2-ї групи: зберігається з ПД ПА 30 ($r = -0,4$), та збільшується з метаболітами оксиду азоту ($r = -0,7$) та з товщиною КІМ ЗСА ($r = +0,7$); що стосується цих взаємозв'язків у хворих 3-ї групи, відмічено збереження зворотної залежності з показниками ендотелій залежної вазо дилатації ($r = -0,5$) та прямої з товщиною КІМ ЗСА ($r = +0,7$), а з рівнями метаболітів оксиду азоту зазначено посилення цих взаємозв'язків ($r = -0,7$) ($p < 0,05$). На залежність вираженості рівнів sVCAM-1 в сироватці крові від активності захворювання свідчать і наростаючі з тяжкістю процесу достовірні коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$) цього показника з показниками гострої фази запалення (зокрема рівнями глікопротеїдів (у хворих 1-ї групи - $r = +0,3$, у дітей 2-ї групи $r = +0,6$, а у пацієнтів 3-ї групи - $r = +0,9$), та серомукоїда (у

обстежених 1-ї групи - $r=+0,4$, у хворих 2-ї групи $r=+0,5$, у дітей 3-ї групи - $r=+0,9$).

Проаналізовано статистичні характеристики sVCAM-1 в сироватці крові у дітей з БА в залежності від тривалості захворювання. Зазначено, що чим більша тривалість процесу, тим більші зміни аналізованого показника ($p<0,05$), що не заперечує логіці перебігу патологічного процесу.

Участь NO в регуляції алергічних реакцій за рахунок інгібування IgE-опосередкованої секреції гістаміну підтверджується достовірними негативними кореляціями ($p<0,05$) рівней його метаболітів з IgE сироватки крові, особливо у дітей 1-ї групи, де переважали хворі з алергічною формою БА (у хворих 1-ї групи цей зв'язок склав $r=-0,5$ (з S-нітрозотіолом) та $r=-0,4$ (з NO₂+NO₃), у пацієнтів 2-ї групи зберігався з S-нітрозотіолом та з NO₂+NO₃ на тому ж рівні ($r=-0,5$; $r=-0,4$ відповідно), а ось у дітей 3-ї групи з S-нітрозотіолом так само зберігається ($r=-0,5$), а з NO₂+NO₃ не тільки знижується, але і втрачає свою достовірність ($r=-0,3$, $p>0,05$)), тобто зниження його рівня обумовлює Th2 -спрямованість імунної відповіді, що узгоджується і з літературними даними [1,133]. Що стосується взаємозв'язків концентрації sVCAM-1 з рівнем IgE в сироватці крові, навпаки, відзначена позитивна кореляція у дітей 1-ї, 2-ї та 3-ї груп ($r=+0,5$; $r=+0,4$; $r=+0,3$ відповідно, $p<0,05$). Звертає увагу, що при при наростанні тяжкості БА ці зв'язки значно знижуються. Тобто, у хворих 3-ї групи (де превалюють пацієнти зі змішаною формою) з найбільш тяжким варіантом захворювання переважають не алергічні, а інші механізми порушення імунорегуляції, на що вказують і наявні взаємозв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові з ЦІК ($r=+0,7$, $p<0,05$), Ig A ($r=+0,4$, $p<0,05$), Ig M ($r=+0,3$, $p<0,05$) та показниками неспецифічних факторів захисту (з ІАН $r=+0,5$; з ФЧ $r=-0,7$; з НФ (особливо у дітей 3-ї групи ($r=-0,9$), з НСТ-тестом ($r=+0,9$ – у пацієнтів 3-ї групи))($p<0,05$).

Аналізуючи взаємозв'язки показників рівня sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з клітинами запалення (лейкоцитами) в крові в періодах

загострення та ремісії зазначені певні особливості. В періоді загострення звертають увагу присутність прямої кореляції вказаних показників функціонального стану ендотелію судин з лейкоцитами та нейтрофілами ($r=+0,4$, $p<0,05$), та зворотнього кореляційного зв'язку з лімфоцитами ($r=-0,4$, $p<0,05$) у пацієнтів 1-ї групи; у хворих 2-ї групи наростає прямий взаємозв'язок цих показників з лейкоцитами ($r=+0,7$, $p<0,05$), а з нейтрофілами та лімфоцитами зовсім зникає, але з'являється пряма залежність еозинофілів з sVCAM-1 в сироватці крові ($r=+0,4$, $p<0,05$) та товщини КІМ ЗСА ($r=+0,6$, $p<0,05$); що стосується дітей 3-ї групи, з найбільш тяжкою формою захворювання, зазначено, втрату достовірної залежності з лейкоцитами ($p>0,05$), але відновленні прямої залежності товщини КІМ ЗСА з нейтрофілами ($r=+0,7$, $p<0,05$) та значне зростання зворотнього зв'язку sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з лімфоцитами ($r=-0,8$, $p<0,05$; $r=-0,7$, $p<0,05$ відповідно), відмічено також збереження, і, навіть, зростання сили прямого зв'язку еозинофілів з sVCAM-1 в сироватці крові ($r=+0,6$, $p<0,05$) та поява зворотної кореляції з моноцитами та товщиною КІМ ЗСА ($r=-0,6$, $p<0,05$). В періоді ремісії відмічено збереження достовірного зворотнього кореляційного зв'язку sVCAM-1 в сироватці крові та товщини КІМ ЗСА з лімфоцитами ($r=-0,5$, $p<0,05$) у хворих 1-ї групи, прямого зв'язку sVCAM-1 в сироватці крові з лейкоцитами ($r=+0,6$, $p<0,05$) – у дітей 2-ї групи, та з нейтрофілами у пацієнтів 3-ї групи ($r=+0,7$, $p<0,05$), також у дітей 3-ї групи зазначен зворотній кореляційний зв'язок sVCAM-1 в сироватці крові з моноцитами ($r=-0,7$, $p<0,05$). Наявність різнонаправлених взаємозв'язків рівня sVCAM-1 сироватки крові та товщини КІМ ЗСА з клітинами запалення крові (а саме лейкоцитами, нейтрофілами, лімфоцитами, еозинофілами та моноцитами) свідчить про вибірковість участі цих клітин у адгезії, подальшій трансендотеліальній міграції та накопичення їх в інтимі в залежності від ступеню тяжкості та активності процесу. Позитивна кореляція у дітей з середньтяжким та тяжким перебігом БА в періоді загострення БА рівня sVCAM-1 сироватки крові з еозинофілами і негативна між товщиною

КІМ ЗСА та моноцитами може пояснюватись вибірковою їх адгезією на ендотелії за рахунок $\beta 1$ -інтегрину, який вони експресують. Також, в періоді загострення встановлені достовірні позитивні кореляційні зв'язки рівня sVCAM-1 сироватки крові та товщини КІМ ЗСА з лейкоцитами і нейтрофілами у дітей з легкою персистою БА та значне посилення сили зв'язку товщини КІМ ЗСА з нейтрофілами у хворих з тяжким перебігом захворювання. Зазначені особливості можуть пояснюватись зміною мігруючих клітин в осередок запалення.

Виявлені кореляційні взаємозв'язки між показниками фагоцитозу та рівнем sVCAM-1 та показниками функції ендотелію в періоді загострення та в динаміці захворювання можуть відображати не лише патогенетичну єдність ендотеліальної дисфункції та порушення імунорегуляції, але і їх взаємопотенціюючий вплив на розвиток запального процесу.

Про суттєву залежність показників ФЗД (а саме ФЖЕЛ ($r=-0,5$), ОФВ1 ($r=-0,4$), МОШ25 ($r=-0,6$), МОШ50 ($r=-0,3$), $p<0,05$ в періоді загострення; ФЖЕЛ ($r=-0,3$), ОФВ1 ($r=-0,5$), МОШ75 ($r=-0,3$), $p<0,05$ в періоді ремісії) від рівня sVCAM-1 свідчать достовірні негативні кореляційні зв'язки між ними, тобто чим вищі рівні sVCAM-1 в сироватці крові, тим гірші показники ФЗД, особливо ті, які найбільш притаманні для БА – ОФВ1, МОШ, що являється доказом причетності судинної молекули адгезії до запального процесу та порушення функції зовнішнього дихання при БА.

Окрім зазначеного, звертає увагу наявність достовірних кореляційних взаємозв'язків частоти дихання ($r=+0,5$, $p<0,05$) та частоти серцевих скорочень ($r=+0,3$, $p<0,05$) і концентрації sVCAM-1 в сироватці крові, що може вказувати на більш значимі зміни в організмі під впливом запалення.

Зазначено, що підвищення рівня sVCAM-1 сироватки крові є несприятливим фактором у прогресуванні перебігу БА, оскільки ризик виникнення саме тяжкої форми хвороби у дітей з високим рівнем sVCAM-1 сироватки крові майже у 25 разів вищий ($RR=24,98$ [ДІ 8,035-77,668], $p<0,01$); $Se =82\%$, $Sp =97\%$.

Таким чином, формування та прогресування запального процесу у дітей при БА нерозривно пов'язане з формуванням ендотеліальної дисфункції за рахунок дисбалансу вазоактивних факторів, змін еластичних властивостей судин та структурних порушень ендотелію які носять стійкий характер. Стан функції судинного ендотелію погіршується в міру наростання тяжкості захворювання. Особлива роль у зазначеному процесі здійснює молекула міжклітинної адгезії (sVCAM-1), яка може служити в якості діагностичного маркера активності запального процесу бронхолегеневої системи.

Отримані результати свідчать, що патогенетичні механізми формування запального процесу мають участь не тільки в бронхах, а і в поруч розташованому мікроциркуляторному руслі, і залежить від тривалості, тяжкості захворювання. Відзначено, що товщина КІМ ЗСА і показники ендотелійзалежної вадодилатації ПА (неінвазивні методики оцінки стану функції ендотелію), можуть використовуватися в якості критеріїв тяжкості і тривалості захворювання. В механізмах формування ендотеліальної дисфункції та розвитку захворювання безсумнівний внесок вносить sVCAM-1, про що свідчить значне збільшення даного показника і наявність зв'язків його з тривалістю і тяжкістю процесу. Ці зміни дозволяють розглядати 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 органів дихання, так і серцево-судинну систему.

За допомогою множинного логістичного регресивного аналізу проведено математичне моделювання ймовірності розвитку тяжкого перебігу захворювання. Встановлені фактори, які слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми (обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні sVCAM-1 та NO₂+NO₃ сироватки крові, товщину КІМ ЗСА).

ВИСНОВКИ

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

2. Отримані дані особливості функції ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму свідчать про суттєве зниження показників вазодилатуючих властивостей судин, ступінь якого статистично значимо знижений у 2,8 рази при легкому, в 3,2 рази – при середньотяжкому та в 3,3 рази – при тяжкому перебігу БА на 30 сек. після оклюзії ПА та в 3,3, 2,9 і в 4,2 рази відповідно на 60 сек. після оклюзії від прийнятих нормативів ($p < 0,001$) при відсутності залежності від віку хворих. Одночасно реєструються і структурні зміни ендотелію, підтвержені потовщенням КІМ ЗСА в 1,5, 1,6 та в 2,0 рази в періоді загострення при легкому, середньотяжкому та тяжкому персистуючому перебігу БА відповідно ($p < 0,001$), перевищуючи нормативи дітей групи контролю і збереження цих змін в періоді ремісії в залежності від активності, тяжкості, тривалості процесу та ступеня порушення функції зовнішнього дихання, що являється несприятливою ознакою перебігу захворювання.

3. Достовірне зниження концентрації метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіолу, $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ сироватки крові) в періоді загострення БА в залежності від тяжкості захворювання, та достовірна кореляційна залежність рівня S-нітрозотіолу та % приросту діаметра ПА на 30 сек. та 60 сек. ($r_{xy} = +0,66$ та $r_{xy} = +0,66$ відповідно) у хворих з легким та середньотяжким ($r_{xy} = +0,58$ та $r_{xy} = +0,57$ відповідно) перебігом та зростання сили зв'язку рівня S-нітрозотіолу та % приросту діаметра ПА на 60 сек. ($r_{xy} = +0,79$) – у хворих з тяжким перебігом), а також $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ і % приросту діаметра ПА на 30 сек.

($r_{xy}=+0,41$) і 60 сек. ($r_{xy}=+0,42$) у хворих з легким та середньотяжким перебігом ($r_{xy}=+0,42$; $r_{xy}=+0,41$), з посиленням цих зв'язків ($r_{xy}=+0,55$; $r_{xy}=+0,75$) у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання віддзеркалює взаємозв'язок погіршення дилатуючих властивостей судин зі зниженням рівнів метаболітів оксиду азоту в сироватці крові ($p<0,01$).

4. Підвищення рівнів молекули міжклітинної адгезії (sVCAM-1) в 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 раз вище розвитку тяжкої форми захворювання у 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%.

5. Наявність чисельних 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 і експресії sVCAM-1 до формування запалення, його інтенсивності і особливостей перебігу та дозволяють використовувати їх в якості діагностично-прогностичних критеріїв перебігу бронхіальної астми у дітей.

6. Розроблена математична модель прогнозу перебігу бронхіальної астми сприяє ранньому та надійному прогнозуванню формування тяжкого перебігу захворювання. До критеріїв, які слід враховувати при прогнозуванні перебігу бронхіальної астми у дітей, належать обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні молекули міжклітинної адгезії (sVCAM-1), біохімічних маркерів (метаболітів оксиду азоту) ендотеліальної дисфункції в сироватці крові, товщина комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою прогнозування перебігу бронхіальної астми у 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 тяжкого перебігу захворювання.

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

3. Для прогнозування формування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей рекомендовано використання розробленого алгоритму з урахування таких чинників, як обтяжений сімейний алергоанамнез, рівні молекули міжклітинної адгезії (sVCAM-1), NO₂+NO₃ в сироватці крові, товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії, що значно поліпшує діагностичний процес. Рівень прогнозу формування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей має складати не менше 75%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Механизм действия активированных азотсодержащих метаболитов в респираторном тракте: провоспалительное действие (часть 3)/ А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, А. Е. Худяков//Здоровье ребенка. – 2016. – №. 2. – С. 188-194.
2. Абатуров А. Е. Механизм действия активированных азотсодержащих метаболитов в респираторном тракте. Провоспалительное действие (часть 1)/ А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Т. П. Борисова //Здоровье ребенка. – 2015. – №. 8. – С. 75-79.
3. Андронов Е. В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы)/ Е. В. Андронов, В. Ф. Киричук, А.Н.Иванов, Н. В.Мамонтова// Саратовский научно-медицинский журнал. - 2007. - №3. - С.39-44.
4. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины //Укр. мед. часопис. – 2009. – Т. 6, №. 74. – С. 43-48.
5. Балаболкин И. И. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей/ И.И. Балаболкин, И.Е.Смирнов, В.А. Булгакова, А.В. Горюнов, И.А. Ларькова //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – №. 1. – С. 26-35.
6. Балахонова Т. В. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки/ Т. В.Балахонова, М. И. Трипотень, О. А. Погорелова //SonoAce-Ultrasound. – 2010. – №. 21. – С. 57-63.
7. Беловол А. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом //Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – Т. 1, №. 36. – С. 17-21.
8. Беловол А.Н. Функция эндотелия: фокус на оксид азота / А.Н.Беловол, И.И.Князькова // Здоров'я України.- 2012. - №1(21): Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия. – С.50-51.

9. Беш Л.В. Прогноз і особливості вікової трансформації бронхіальної астми у дітей/ Л.В. Беш, І.З. Мушак//Український пульмонологічний журнал.- 2007.- № 4.- С.56-59.
- 10.Билецкий С. В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы/ С. В.Билецкий, С. С.Билецкий //Внутренняя медицина. – 2008. – №. 2. – С. 36-41.
- 11.Больбот Ю. К. Аллергия-болезнь цивилизации. Механизмы развития заболеваний и подходы к терапии //Здоровье ребенка. – 2009. – №. 2. – С. 17-23.
- 12.Боткина А. С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему //Лечащий врач. – 2012. – №. 6. – С. 24-26.
- 13.Бродская Т.А. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания/ Т.А.Бродская, В.А. Невзорова, Б.И. Гельцер// Тер. архив. – 2007. – №3. – С.76-84.
- 14.Будовская Л. А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца //Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №. 1. – С. 68-72.
- 15.Будовская Л. А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца //Український пульмонологічний журнал. – 2012. – №. 1. – С. 68-72.
- 16.Будчанов Ю. И. Генетика бронхиальной астмы/ Ю.И.Будчанов, В.М. Делягин //Практическая медицина. – 2010. – №. 45. – С. 19-21.
- 17.Булдакова И. А. Изменения артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких/ И. А.Булдакова, А. А. Григоренко // Дальневосточный медицинский журнал.- 2011. -№4.- С.115-118.
- 18.Верткин А. Л. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией/ А. Л. Верткин, А. С. Скотников //Лечащий врач. – 2009. – Т. 4. – С. 61-67.

19. Висмонт Ф.И. Воспаление (патофизиологические аспекты): уч.методическое пособие /Ф.И. Висмонт.- Мн.: БГМУ, 2006.- 48с.
20. Витковский Ю. А. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии/ Ю. А.Витковский, Б. И. Кузник, А. В.Солпов // Медицинская иммунология.- 2006.- №5-6.- С.745-753.
21. Вишнева Е. А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе/ Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Н.И. Вознесенская, А. Ю. Томилова, Л. Р. Селимзянова, Е.А. Промыслова // Педиатрическая фармакология.- 2013.- №4. - С.60-72.
22. Волкова О.А Изучение дисфункции эндотелия у детей с бронхиальной астмой// Актуальные проблемы медицины.- ГрГМУ.- 2011 – С.178-181.
23. Волосовець О. П. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей/ О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Т.С. Мороз//Здоровье ребенка.- 2007.- №2(5). – С.32-37.
24. Воронина Л. П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 102, №. 3. – С.29-31.
25. Воронина Л. П. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота/ Л.П. Воронина, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова // Астраханский медицинский журнал.— 2011.— № 2.— С. 47–50.
26. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей //Педиатрия. – 2012. – Т. 91, №. 3. – С. 76-82.
27. Геппе Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL/ Н.А. Геппе, В.А. Ревякина //Практическая пульмонология. – 2008. – №. 1. – С.60-67.
28. Геппе Н. А. Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей/ Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова// Лечащий Врач. – 2013. – № 2. – С. 69-73.

29. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции/ Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // РЕВМАТОЛОГИЯ/НЕВРОЛОГИЯ. – 2008.- Т 2, №11.- С. 38-40.
30. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота: метод. рекомендації/ уклад. О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач; Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. – К.: 2007. – 16с.
31. Дониц С.Г. Модель прогнозирования периодов течения бронхиальной астмы //Український терапевтичний журнал .-2008.-№ 4.- С.74-79.
32. Ельский В. Н. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний/ В. Н.Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В.Калинкина, А. М. Салахова //Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51-62.
33. Емельянов А.В. Современные представления о диагностики и лечении аллергического ринита / А.В. Емельянов // Лечащий врач.- 2003.-№3.- С.4-11.
34. Заклякова Л. В. Определение уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии-1 для ранней диагностики диабетических микроангиопатий/ Л. В.Заклякова, М. А.Киселева, В. П. Колчина// Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - №2. - С.42-43.
35. Зарубина Патогенетические аспекты проявления сочетанной аллергопатологии в детском возрасте Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г.Зарубина, Е. А.Мишина, М. А.Осадчук //Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84, №. 5. – С. 31-37.
36. Захарова И. Н. Последствия неправильного вскармливания детей/ И.Н.Захарова, Е. В.Лыкина //Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, №. 1. – С.40-46.
37. Зеленева Н. В. Ультразвуковая диагностика нарушений функции эндотелия и особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Литературный обзор //Вестник

РНЦРР – 2010. – Т. 1, №. 10.
http://vestnik.mcrn.ru/vestnik/v10/papers/zelen_v10.htm.

- 38.Иванов С. Н. Клинико-функциональная оценка кардиореспираторной системы у детей с бронхиальной астмой/ С. Н. Иванов, Л. М. Огородова, Е.А.Старовойтова // Бюл. физ. и пат. дых. - 2007. - №24.- С.47-50.
- 39.Каде А. Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия/ А. Х.Каде, С. А.Занин, Е. А. Губарева, А. Ю.Туровая, Ю. А.Богданова, С. О.Апсалямова, С. Н.Мерзлякова // Фундаментальные исследования .- 2011.- №11-3. - С. 611-617.
- 40.Касаткина С.Г. Значение дисфункции эндотелия у больных с сахарным диабетом 2 типа/ С.Г. Касаткина, С.Н. Касаткин //Фундаментальные исследования.-2011.- №7.- С.248-252.
- 41.Княжеская Н. П. Тяжелая бронхиальная астма // Лечебное дело. – 2008. – №2.– С.52-58.
- 42.Корж А. Н. Значение эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы //Международный медицинский журнал. – 2003. –Т.9, №3 - С.10-14.
- 43.Коровина Н. А. Искусственное вскармливание детей первого года жизни/ Н.А. Коровина, И. Н. Захарова //Лечащий врач. – 2007. – №. 3. – С. 58-64.
- 44.Котлуков В. К. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой/ В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Кодолова //Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №. 4. – С. 25-28.
- 45.Кочемасова Т. В. Состояние эндотелия и адгезия лейкоцитов при сахарном диабете //Сахарный диабет. – 2000. – №. 3.- С.59-62.
- 46.Крючко Т. А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей/ Т. А. Крючко, Ю.А. Вовк, О. Я. Ткаченко //Здоровье ребенка. – 2012. – №. 5(40). – С.58-62.
- 47.Кулинский В. И. Биохимические аспекты воспаления //Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №. 1. – С. 95-101.

- 48.Лапшин В.Ф. Ефективність монтелукасту у дітей з фенотипом бронхіальної астми фізичного навантаження/ В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманець // Здоров'я України.- 2014. - №1(25).- С.49-50.
- 49.Лапшина Л. А. Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечнососудистой патологии/ Л. А. Лапшина, П.Г. Кравчун, А.Ю. Титова, О.В. Глебова//Укр. часопис. – 2009. – №. 6 (74). – С. 49-53.
- 50.Лебедев П. А. Клиническое значение дисфункции эндотелия у больных бронхиальной астмой/ П. А. Лебедев, А. Х.Даушева// Казанский мед.ж. - 2008. - №4. - С. 408-412.
- 51.Лысикова М. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов/ М.Лысикова, М. Вальд, З.Масиновски //Журнал'Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С.48-53.
- 52.Малахов В. А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система/ В. А. Малахов, В.О.Монастырский, Т.Т.Джанелидзе//Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 3, №. 19. – С. 3-7.
- 53.Маргиева Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Маргиева, Т.В Сергеева // Вопросы современной педиатрии.-2006.- Т 5., №3. – С.23-30.
- 54.Маргиева Т.В. Участие маркёров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита / Т.В. Маргиева, Т.В Сергеева // Вопросы современной педиатрии.-2006.- Т. 5, №3. – С.23-30.
- 55.Метельская В. А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека/ В. А.Метельская, Н. Г. Гуманова //Лабораторная медицина. – 2005. – №. 7. – С. 19-24.
- 56.Мещеряков В. В. Экспертная оценка качества и оптимизация диагностики бронхиальной астмы в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях / В. В.Мещеряков, Г. Н.Куярова, Н. А. Горбач, Е. Ю. Маренко, А. М. Маренко //Пробл.Социал.Гиг. Здравоохран.Истор.Мед.-2010.-№5.-С.48-50.

57. Молчанова Л. В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии //Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 54-59.
58. Моренко М.А. Патогенетические аспекты проявления сочетанной аллергопатологии в детском возрасте/ М.А. Моренко //Республиканский научный журнал ХАБАРШЫСЫ.- 2010.-№1(46).- С.179-182.
59. Намазова-Баранова Л. С. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков/ Л. С.Намазова-Баранова, Л. М.Огородова, А. Ю.Томилова, И. А.Деев, А. А.Алексеева, Е. А.Вишнева, И. А.Громов, Т. А.Евдокимова, Е. М. Камалтынова, И. Л. Коломеец, Р.М.Торшхоева // Педиатрическая фармакология. - 2009. - №3. - С.59-65.
60. Наумов Д. Е. Роль полиморфизмов генов адренорецепции в модуляции сосудистой реактивности у больных бронхиальной астмой/ Д. Е.Наумов, Ю.М. Перельман, В.П Колосов, Т.В.Смирнова, А.В. Калашников //Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – 2015. – С. 22-27.
61. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»(3-е изд., испр. и доп.) М.:Издательский дом «Атмосфера», 2008.-108с.
62. Невзорова В. А. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф/ В.А.Невзорова, О. Г. Помогалова, О. В. Настрадаин//Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №. 3 (33). – С.69-75.
63. Невзорова В. А. Состояние функции сосудистого эндотелия у лиц с факторами риска и больных ишемической болезнью сердца/В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, О.В. Настрадаин, Н.В.Захарчук //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №. 2. – С. 37-41.
64. Недельська С.М. Методичні питання оптимізації санітарно-просвітницької допомоги дітям, які хворі на бронхіальну астму, в умовах реформування галузі охорони здоров'я України/ С.М.Недельська, О.Ю.Акулова// Запорозький медичний журнал.-2013.- №4 (79).- С.58-60.

- 65.Ненашева Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы //Фарматека. – 2013. – Т. 4. – С. 41-46.
- 66.Нестерова А. В. Иммунопатогенетические особенности аллергического ринита при сочетании с атопической бронхиальной астмой у детей/ А.В.Нестерова, А.С. Нестеров//Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №. 5. – С.8.
- 67.Новицкий В. В. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы/ В. В.Новицкий, Н. В. Рязанцева, Л. С Литвинова // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - №4. - С.36-48.
- 68.Нуржанова И. В. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия кожных микрососудов у больных бронхиальной астмой/ И. В.Нуржанова, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, Н. Б. Гринберг// Сиб. мед. журн. (Иркутск) .- 2010.- №1. – С.35-36.
- 69.Огнев В. А. Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) : монография / В. А. Огнев. – Харьков : Щедра садиба плюс, 2015. – 336 с.
- 70.Огородова Л. М. Аллергический ринит и сопутствующая бронхиальная астма. Механизмы взаимосвязи и подходы к фармакотерапии/ Л.М. Огородова, Ф. И. Петровский //Пульмонология. – 2006. – Т. 3. – С. 100-104.
- 71.Орлова Н. А. Маркеры активации эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой/ Н. А. Орлова, Э. И. Эткина, Л.Л. Гурьева, Г. Д. Сакаева, Л. И. Бабенкова, А. А. Фазылова, А. Р. Бикташева //Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, №. 4. – С.44-48.
- 72.Охотникова Е. Н. Бронхиальная астма у детей в Украине: на пути к мировым стандартам диагностики и контроля заболевания //Здоров'я України. – 2007. – №. 5. – С. 47.

73. Пакет прикладных программ «STATGRAPHICS» на персональном компьютере: Практическое пособие по обработке результатов медико-биологических исследований / С.Г. Григорьев, В.В. Левандовский, А.М. Перфилов и др. – Санкт-Петербург, 1992. – 105с. (STATGRAPHICS Plus 5.1 (2001, Statistical Graphics Corp.)
74. Петрищев Н. Н. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции/ Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина //Трансляц. медицина. – 2014. – №. 3. – С. 5-15.
75. Поляков В.В. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой /В.В. Поляков, А.С. Сенаторова //Международный медицинский журнал. – 2012. - № 2. - С.32-35.
76. Попова А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования/ А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская//Сибирское медицинское обозрение. – 2010. - Т. 64, №4.- С.7-11.
77. Пустоветова М. Г. Функциональное состояние эндотелия сосудов и тромбоцитов у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией в постменопаузе на фоне комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля/ М. Г. Пустоветова, Е.А. Васькина //Казанский мед.ж. - 2008. - №4. -С.413-418.
78. Ревякина В. А. От атопического дерматита до бронхиальной астмы у детей/ В.А. Ревякина, Т. А. Филатова //Лечащий врач. – 2006. – Т. 1. – С. 16-20.
79. Самигуллина Н. В. Основные предикторы формирования бронхиальной астмы у детей/ Н. В. Самигуллина, Р. М. Файзуллина // Фундаментальные исследования.- 2013. - №7-1.- С.170-173.
80. Сенаторова А. С. Ацетонемический синдром у детей/ А.С. Сенаторова, Е.В. Осипенко //Здоровье ребенка. – 2007. – №. 5 (8). – С.42-46.

- 81.Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1)/ С. Н.Серебренникова, И. Ж. Семинский //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6.-С.5-8.
- 82.Скибо Ю. В. Структура основных популяций лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой разной степени тяжести/ Ю. В.Скибо, Н.Ш. Курмаева, В.Н. Цибулькина, З. И. Абрамова //Практическая медицина. – 2012. – №. 9 (65). - С.154-158.
- 83.Собко Е.А. Маркер эндотелиальной дисфункции СБ38/ АДФ-рибозилциклаза при бронхиальной астме/ Е.А. Собко, А. Ю. Крапошина, И. В. Демко, А.Б. Салмина // Клиническая медицина. - 2013. - №2. - С.34-37.
- 84.Талаева Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов/ Т.В. Талаева // Український ревматологічний журнал.- 2001.- №3-4.-С.45-52.
- 85.Типове положення про комісію з питань етики, з урахуванням норм, які застосовуються у міжнародній практиці – правил GCP ІСН принципів Гельсинської декларації / [за ред. Ю.Б.Белоусова] // Планування та проведення клінічних досліджень лікарських засобів. – 2000.
- 86.Титова Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №. 4. – С. 47-57.
- 87.Уманець Т. Р. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей с позиций доказательной медицины/Т.Р. Уманец, В.Ф. Лапшин //Здоров'я України. – 2009. – №. 4. – С. 14-17.
- 88.Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы/ О.М.Урясьев, А.И.Рогачиков // ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.- 2014. - №2.- С.133-140.
- 89.Фещенко Ю. И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины//Український пульмонологічний журнал.— 2006.— № 2 (дод.).— С. 13–16.

90. Ходюшина И. Н. Изменения показателей гемодинамики у больных бронхиальной астмой/ И. Н. Ходюшина, О. М. Урясьев // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.- 2011.- №2.- С.22-27.
91. Царев С. В. Роль респираторных вирусов при бронхиальной астме/ С. В. Царев, М. Р. Хаитов //Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, №. 2. – С.136-140.
92. Чернышева О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей //Здоровье ребенка. – 2014. – №. 5. – С. 84-90.
93. Чикина С. Ю. Новый взгляд на фенотипы бронхиальной астмы (обзор литературы) //Практическая пульмонология. – 2012. – №. 2. – С. 2-6.
94. Шевченко Ю. Л. Эндотелий–структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю.Л. Шевченко, П.Е. Асташев, С.А. Матвеев, В.Г. Гудымович //Вестн. Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2011. – Т. 6, №. 2. – С. 9-15.
95. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия/ А.Н. Шишкин, М. Л. Лындина //Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, №. 4.- С.315-319.
96. Щегловитова О.Н. Сосудистый эндотелий. Молекулы адгезии, экспрессируемые клетками сосудистого эндотелия в естественном иммунитете при вирусных инфекциях/ О.Н. Щегловитова, Н.Н. Склянкина, А.А. Бабаянц, И.С. Фролова, Д.Л. Беляев, Ф.И. Ершов //Вестник российской академии медицинских наук. – 2011. – №. 10. – С. 54-60.
97. Этические принципы проведения клинических исследований: избранные материалы руководства «Планирование и проведение клинических испытаний лекарственных средств»/ [под ред. Ю.Б.Белоусова]//Український медичний часопис. – 2001. - №4. – С.59-65
98. Ячник А. И. Механизмы реализации хронического воспаления при бронхиальной астме и возможные подходы к лечению/ А.И.Ячник, Г.П. Победенная //Укр. пульмонол. журн. – 2005. – Т. 1. – С. 60-63.

99. Ahmad T. Hypoxia response in asthma: differential modulation on inflammation and epithelial injury/ T. Ahmad, M. Kumar, U. Mabalirajan, B. Pattnaik, S. Aggarwal, R. Singh, S. Singh, M. Mukerji, B. Ghosh, A. Agrawal // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2012. – Vol. 47, №. 1. – P. 1-10.
100. Aleman F. Eosinophilic Endotype of Asthma/ F. Aleman, H. F. Lim, P. Nair // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 36, №.3. – P. 559-568. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.006.
101. Almqvist C. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review/ C. Almqvist, M. Worm, B. Leynaert // *Allergy*.-2008.-Vol.63, №1.-P.47-57.
102. Asher I. Global burden of asthma among children/ Asher I., Pearce N. // *Int J Tuberc Lung Dis*. - 2014. – Vol.18, №11. - P.1269-1278.
103. Baker K. Role of the ion channel, transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1), in allergic asthma/ K. Baker, K. Raemdonck, B. Dekkak, R. J. Snelgrove, J. Ford, F. Shala, M.G. Belvisi, M.A. Birrell // *Respiratory Research*. – 2016.- Vol. 17.- doi:10.1186/s12931-016-0384-x.
104. Beydon N. [Quality of life, asthma control, urinary cotinine and therapeutic education among asthmatic children]/ N. Beydon, M. Robbe, M. N. Lebras, V. Marchand, M. A. Périès, C. Alberti, T. Dupré // *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*. – 2011. – Vol. 24, №. 2. – P. 105-119.
105. Brigati C. Inflammation, HIF-1, and the epigenetics that follows / Brigati C., Banelli B., di Vinci A., Casciano I., Allemanni G., Forlani A., L. Borzi, Romani M. // *Mediators of inflammation*. – 2010. – <http://dx.doi.org/10.1155/2010/263914>.
106. Brinkmann S. J. H. Strict glucose control and artificial regulation of the NO-ADMA-DDAH system in order to prevent endothelial dysfunction/ S. J. H. Brinkmann, E. A. Wörner, P. A. M. Leeuwen // *The Journal of physiology*. – 2016. – Vol. 594, №. 11. – P. 2775-2776. -doi: 10.1113/JP272183.

107. Canova C. Epidemiological measures of childhood asthma: cross-sectional and longitudinal consistency/ C.Canova, J. M.Harris, P.Mills, C.White, S.Moffat, L.Shread, P.Cullinan //Respiratory medicine. – 2012. – Vol. 106, №. 9. – P. 1226-1235.
108. Celermajer D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis/ D.S.Celermajer, K. E.Sorensen, V. M. Gooch, I. D.Sullivan, J. K. Lloyd, J. E. Deanfield, D. J.Spiegelhalter //The lancet. – 1992. – Vol. 340, №. 8828. – P. 1111-1115.
109. Cerit L. Relation between vitamin B12 and SYNTAX Score/ L. Cerit , H. Duygu , K. Gulsen , H. Kemal , O. Tosun , B. Ozcem , Z.Cerit , Gungel A.// Kardiol Pol.-2016.- doi: 10.5603/KP.a2016.0108.
110. Chogtu B. Epigenetics: The New Frontier in the Landscape of Asthma/ B.Chogtu, D. Bhattacharjee, R. Magazine //Scientifica. – 2016.- doi:10.1155/2016/4638949.
111. Christiansen A.J. Lymphatic endothelial cells attenuate inflammation via suppression of dendritic cell maturation /A.J. Christiansen , L.C. Dieterich , I. Ohs , S.B. Bachmann ,R. Bianchi ,S.T. Proulx ,M. Hollmén , D. Aebischer , M. Detmar // Oncotarget. - 2016. - doi: 10.18632/oncotarget.9820.
112. Comhair S. A. Human primary lung endothelial cells in culture / S. A. Comhair, W. Xu, L. Mavrakis, M. A. Aldred, K. Asosingh, S.C. Erzurum //American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2012. – Vol. 46, № 6. – P. 723-730.
113. Cosmi L. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis/ L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi, S. Romagnani, F. Annunziato //Allergy. – 2011. – Vol. 66, №. 8. – P. 989-998.
114. Costa E.D. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases/ E.D. Costa, B.A. Rezende, S.F. Cortes, V.S. Lemos// Frontiers in Physiology. -2016.- Vol.7.-p.206. - <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2016.00206>
115. Covar R.A., Szeffler S.J., Zeiger R.S. et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in

- children/ R.A. Covar, S.J. Szefer, R.S. Zeiger, C.A. Sorkness, M. Moss, D.T. Mauger, S. J. Boehmer, R. C. Strunk, F.D. Martinez, L. M. Taussig // *J Allergy Clin Immunol.*-2008. – Vol.122, №4. – P. 741–747.
116. Custovic A., Johnston S. L., Pavord I. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma/ A. Custovic,S. L. Johnston,I. Pavord, M.Gaga, L. Fabbri, E. H. Bel, P. Le Souëf, J. Lötvall, P. Demoly, C. A. Akdis, D.Ryan, M. J. Mäkelä, F. Martinez, J. W. Holloway, S. Saglani, P. O'Byrne, A.Papi, S. Sergejeva, A. Magnan, S. Del Giacco, O. Kalayci, E. Hamelmann, N. G. Papadopoulos//*Allergy.* – 2013. – Vol. 68, №. 12. – P. 1520-1531.
117. Danese S. Endothelial Cell-Immune Cell Interaction in IBD/S. Danese , C Fiocchi // *Digestive Diseases.*- 2016. – Vol. 34, №1-2. P. 43-50.
118. Diaz-Vazquez C. Accuracy of ImmunoCAP® Rapid in the diagnosis of allergic sensitization in children between 1 and 14 years with recurrent wheezing: the IReNE study/ C. Diaz-Vazquez, M.J. Torregrosa-Bertet, I. Carvajal-Urueña, A. Cano-Garcinuño, E. Fos-Escrivà, A.García-Gallego, Ferrán López-Cacho, M. Carmen Monzón-Fueyo, Xavier M. Pérez-Porcuna, Ridao-Redondo M. // *Pediatric Allergy and Immunology.* – 2009. – Vol. 20, №. 6. – P. 601-609.
119. Dupont L. L. Role of the nitric oxide–soluble guanylyl cyclase pathway in obstructive airway diseases/L. L. Dupont, C. Glynos, Ken R. Bracke, P. Brouckaert, Guy G. Brusselle// *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* – 2014 (October). – Vol. 29, № 1.- P. 1–6.
120. Egners A. The response of macrophages and neutrophils to hypoxia in the context of cancer and other inflammatory diseases/ A. Egners, M. Erdem, T.Cramer//*Mediators of inflammation.* – 2016.- <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2053646>.
121. Eltzschig H. K. Hypoxia and inflammation/ H. K. Eltzschig, P. Carmeliet // *New England Journal of Medicine.* – 2011. – Vol. 364, №. 7. – P. 656-665.
122. Eng S. S. The Role and Immunobiology of Eosinophils in the Respiratory System: a Comprehensive Review/ S. S. Eng, M. L. DeFelice//*Clinical reviews in allergy & immunology.* – 2016. – Vol. 50, №. 2. – P. 140-158.

123. Fahy J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies //Proceedings of the American Thoracic Society. – 2009. – Vol. 6, №. 3. – P. 256-259.
124. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA).- 2011. Available from: <http://www.ginasthma.org>
125. Fuji S. Association between endothelial function and micro-vascular remodeling measured by synchrotron radiation pulmonary micro-angiography in pulmonary arterial hypertension/S. Fuji , S. Matsushita , K.Hyodo , M. Osaka , H. Sakamoto , K. Tanioka , K. Miyakawa , M. Kubota , Y.Hiramatsu , C. Tokunaga // Gen Thorac Cardiovasc Surg.- 2016.- doi:10.1007/s11748-016-0684-6.
126. Galobardes B. Childhood Wheezing, Asthma, Allergy, Atopy, and Lung Function: Different Socioeconomic Patterns for Different Phenotypes/ B.Galobardes., R. Granell, J.Sterne, R.Hughes, C.Mejia-Lancheros, G. D. Smith, J.Henderson //American Journal of Epidemiology. – 2015.– Vol. 182, №9.- P. 763–774.
127. Gender-specific differences in the prevention of asthma-like symptoms in high-risk infants/ T. Merode van, T. Maas, M.Twelaar [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.*-2007.- Vol.18,№ 3.-P.196-200.
128. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.- 2015. <http://www.ginasthma.org>.
129. Gomułka K. Depression in patients with bronchial asthma / K.Gomułka, W.Szczepaniak //Pneumonologia i alergologia polska. – 2012. – Vol. 80, № 4. – P. 317-322.
130. Goodwin R. D. Environmental tobacco smoke and the epidemic of asthma in children: the role of cigarette use //Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2007. – Vol. 98, №. 5. – P. 447-454.
131. Green R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma/ R. H. Green, I. Pavord//Thorax.–2012.–doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201657.
132. Grunig G. Challenges and Current Efforts in the Development of Biomarkers for Chronic Inflammatory and Remodeling Conditions of the Lungs/

- G. Grunig, A. Baghdassarian, S-H. Park, S.Pylawka, B.Bleck, J. Reibman, E. Berman-Rosenzweig, N. Durmus //Biomarker Insights. – 2015.- Vol.10, Suppl 4.- P. 59-72. doi:10.4137/BMI.S29514.
133. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // J. Physiol. Pharmacol. — 2003 — Vol. 54, № 4. — P. 469-487.
134. Haldar P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype/ P.Haldar, I. D. Pavord //Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 119, №. 5. – P. 1043-1052.
135. Hancox R. J. The Effect of Cigarette Smoking on Lung Function in Young Adults with Asthma/ R. J. Hancox, A. R. Gray, R. Poulton, Malcolm R. Sears //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2016. – Vol.194, №.3.- p. 276-284.
136. Hansen S. A comparison of three methods to measure asthma in epidemiologic studies: results from the Danish National Birth Cohort/ S.Hansen, M.Strøm, E. Maslova, E. L. Mortensen, C. Granström, S. F. Olsen //PloS one. – 2012. – Vol. 7, №. 5. –doi: 10.1371/journal.pone.0036328.
137. Harkness L. M. Pulmonary vascular changes in asthma and COPD/ L. M. Harkness, Varsha Kanabar, Hari S. Sharma, Gunilla Westergren-Thorsson, Anna-Karin Larsson-Callerfelt//Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. -2014. – Vol.29 (December), № 2. - P. 144–155.
138. Harris R. A. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation/ R. A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W.Wray, R.S. Richardson //Hypertension. – 2010. – T. 55, № 5. – C. 1075-1085.
139. Hendaus M.A. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention/ M.A. Hendaus, F.A. Jomha, M.Ehlayel// Therapeutics and Clinical Risk Management.- 2016. – Vol. 12. – P.361-372.
140. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma// J Allergy Clin Immunol. - 2007.- Vol.120, №6.- P. 1233–1244.

141. International consensus on (ICON) pediatric asthma / Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H. [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, № 8. – P. 976-997.
142. Ioannou K. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Increased Left Ventricular Mass in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients: A Longitudinal Study/ K. Ioannou, V. S.Stel, E.Dounousi, K. J. Jager, A.Papagianni, K.Pappas, K. C. Siamopoulos, C. Zoccali, D.Tsakiris // *PLoS ONE*. -2015.-Vol. 10, №9.-doi:10.1371/journal.pone.0138461.
143. Jang Y. Sex-Based Differences in Asthma among Preschool and School-Aged Children in Korea/ Y. Jang, A. Shin // *PloS one*. – 2015. – Vol.10, №. 10. – P. e0140057.
144. Jani P.K. Complement MASP-1 enhances adhesion between endothelial cells and neutrophils by up-regulating E-selectin expression/P.K. Jani , E. Schwaner , E. Kajdácsi ,M.L. Debreczeni , R Ungai-Salánki ,J. Dobó ,Z. Doleschall ,J. Jr. Rigó , M. Geiszt , B. Szabó , P. Gál , L. Cervenak // *Mol Immunol*.- 2016. – Vol.75.- P.38-47.
145. Kanbay M. Endostatin in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events and survival/ M. Kanbay , B. Afsar , D. Siriopol , H.U. Unal , M. Karaman , M.Saglam , M. Gezer , A. Taş , T. Eyileten , A.K. Guler , İ. Aydin , Y. Oguz , K. Tarim , A. Covic , M.I. Yilmaz // *Eur J Intern Med*. – 2016.- Vol. 32 (Jul).-doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.033.
146. Katusic Z.S. Neurovascular Protective Function of Endothelial Nitric Oxide-Recent Advances / Z.S. Katusic , S.A. Austin // *Circ J*.- 2016. – Vol. 80, №7.- P.1499-1503.
147. Lazarus A. Vascular endothelial growth factor and vascular homeostasis/ A. Lazarus, E. Keshet // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 508-511.

148. Ling M. F. Allergen-Specific CD4+ T Cells in Human Asthma / M. F. Ling, A. D. Luster//Annals of the American Thoracic Society. – 2016. – Vol. 13, №. 1. – P. 25-30.
149. Luo S. Isolation of Mouse Coronary Endothelial Cells/S. Luo , A.H.Truong , A. Makino // J Vis Exp.- 2016.- Vol. 113. - doi: 10.3791/53985.
150. Makanya A. N. The pulmonary blood–gas barrier in the avian embryo: inauguration, development and refinement/ A. N.Makanya, R.Hlushchuk, V. Djonov //Respiratory physiology & neurobiology. – 2011. – Vol. 178, №. 1. – P. 30-38.
151. Maltseva T. A. Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold airway hyperresponsiveness /T.A. Maltseva, A. B. Pirogov, V.P. Kolosov, E.V.Ushakova, S. V. Naryshkina //European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, Suppl 57. – P.401.
152. Mannick J. B. Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides //Proceedings of the American thoracic society. – 2006. – Vol. 3, №. 2. – P. 161-165.
153. Menzella F. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma/ F. Menzella, M. Lusuardi, G.Montanari, C. Galeone, N. Facciolongo, L. Zucchi //Therapeutics and Clinical Risk Management.- 2016.- Vol. 12. – P.907-916.
154. Mersha T. B. Genomic architecture of asthma differs by sex/ T. B.Mersha, Lisa J. Martin, Jocelyn M., Biagini Myers Melinda Butsch Kovacic,Hua He, M. Lindsey,Umasundari Sivaprasad,Weiguo Chen,Gurjit K. Khurana Hershey //Genomics. – 2015. – T. 106, №. 1. – C. 15-22.
155. Metcalfe D. D. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases/ Metcalfe D. D., R.Pawankar, S. J. Ackerman, C. Akin, F.Clayton, F.H. Falcone, G.J. Gleich, Anne-M.Irani, M.W. Johansson, A.D. Klion, K.M. Leiferman, F.Levi-Schaffer, G.Nilsson, Y.Okayama,

- C.Prussin, J.T. Schroeder, L.B. Schwartz, H.Simon, A.F. Walls, M. Triggiani //World Allergy Organization Journal. – 2016. – Vol. 9, №. 1. – C. 1-15.
156. Mitchell P. D. Biologics and the lung: TSLP and other epithelial cell-derived cytokines in asthma/ P. D.Mitchell, P. M. O'Byrne //Pharmacology & Therapeutics. – 2016. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.06.009
157. Moschino L. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps/L. Moschino , S. Zanconato ,S. Bozzetto , E. Baraldi ,S. Carraro //Paediatr Respir Rev.- 2015. -Vol. 16, №4. – P. 205-212.
158. Murdaca G. Immunoregulatory Role of HLA-G in Allergic Diseases/ G. Murdaca, P. Contini, S. Negrini, G. Ciprandi, F. Puppo// Journal of Immunology Research.- 2016. - doi:10.1155/2016/6865758.
159. Nagata M. Eosinophil transmigration across VCAM-1-expressing endothelial cells is upregulated by antigen-stimulated mononuclear cells/ M.Nagata, H.Yamamoto, ·K.Tabe, ·Y.Sakamoto //International archives of allergy and immunology. – 2001. – Vol. 125, № 1. – P. 7-11.
160. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US). 2007. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>, accessed May 20, 2013.
161. Pignoli P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging/P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli, P.Oreste, R.Paoletti //Circulation. – 1986. – Vol. 74, №. 6. – P. 1399-1406.
162. Pober J. S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation/ J.S.Pober, W. C. Sessa //Nature Reviews Immunology. – 2007. – Vol. 7, №. 10. – P. 803-815.
163. Porsbjerg C. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO/ C. Porsbjerg, T. K. Lund, L.Pedersen, V. Backer //Journal of asthma. – 2009. – Vol. 46,№. 6. – P. 606-612.

164. Rai N. Cellular and molecular mechanisms of action of polyherbal preparation UNIM-352 in experimental models of bronchial asthma/Rai N., Ray A., Jamil S.S., Gulati K. // *Indian J Exp Biol.* – 2015.- Vol. 53, №10.- P.625-631.
165. Richard S. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as biomarkers of 3-month outcome in cerebrovascular diseases / S. Richard, L. Lagerstedt, P.R. Burkhard, M. Debouverie, N. Turck, J-C. Sanchez // *Journal of Inflammation* (London, England). – 2015.- Vol. 12, №61. -doi:10.1186/s12950-015-0106-z.
166. Rigby D.A. Neutrophils rapidly transit inflamed lymphatic vessel endothelium via integrin-dependent proteolysis and lipoxin-induced junctional retraction/ D.A. Rigby ,D.J. Ferguson , L.A. Johnson , D.G. Jackson // *J. Leukoc Biol.* -2015.- Vol. 98, №6.- P.897-912.
167. Rodriguez-Miguel P. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test / P. Rodriguez-Miguel , N. Seigler ,R.A. Harris // *J Vis Exp.* – 2016.- Vol. 110.- doi: 10.3791/54011.
168. Roustit M. Endothelial Dysfunction as a Link between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes/ M. Roustit, J. Loader, C.Deusenbery, D. Baltzis, A. Veves // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2016. – P. 2016-2030.
169. Salomon J. J. Organic cation transporters in the blood-air barrier: expression and implications for pulmonary drug delivery / J. J. Salomon, C.Ehrhardt // *Therapeutic delivery.* – 2012. – Vol. 3, №. 6. – P. 735-747.
170. Salvador B. Modulation of endothelial function by Toll like receptors/ B. Salvador ,A. Arranz ,S. Francisco , L. Córdoba , C. Punzón , M.Á. Llamas ,M. Fresno // *Pharmacol Res.* -2016.-Vol.108. – P.46-56.
171. Sayner S. L. Emerging themes of cAMP regulation of the pulmonary endothelial barrier // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* – 2011. – Vol. 300, №. 5. – P. 667-678.
172. Shaidakov E.V. Role of the endothelium in pathogenesis of chronic postembolic pulmonary hypertension / E.V. Shaidakov , V.I. Evlakhov // *Angiol Sosud Khir.*- 2016.- Vol.22, №1.- P.22-27.

173. Shein S. L. Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma/ S. L. Shein, R. H. Speicher, J. O. Filho Proença, Gaston Benjamin, A. T. Rotta // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2016. – Vol.28, №2. – P. 167-178.
174. Stone K. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils/ K. D. Stone, C. Prussin, D. D. Metcalfe // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125, №. 2. – P. 73-80.
175. Strazza M. Assay of Adhesion Under Shear Stress for the Study of T Lymphocyte-Adhesion Molecule Interactions/M. Strazza , I. Azoulay-Alfaguter , M. Peled , A. Mor // *J Vis Exp*.- 2016. – Vol. 112.- doi: 10.3791/54203.
176. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment // *World Journal of Cardiology*. – 2015.- Vol. 7, №11.- P. 719-741.
177. Su X. Thymoquinone inhibits inflammation, neoangiogenesis and vascular remodeling in asthma mice/ X. Su , Y. Ren , N. Yu , L. Kong , J. Kang // *Int Immunopharmacol*. – 2016.- Vol.38. - P.70-80. doi: 10.1016/j.intimp.2016.05.018.
178. Suruki R.Y. Retrospective cohort analysis of healthcare claims in the United States characterising asthma exacerbations in paediatric patients / R.Y. Suruki, N. Boudiaf, H.G. Ortega // *The World Allergy Organization Journal*. – 2016. – Vol 9, №1. – C. 1-9.
179. Tachimoto H. Cross-talk between integrins and chemokines that influences eosinophil adhesion and migration/ H. Tachimoto, M. Ebisawa, B. S. Bochner // *International archives of allergy and immunology*. – 2002. – Vol. 128, № 1. – P. 18-20.
180. Tang M. L. K. Important roles for L-selectin and ICAM-1 in the development of allergic airway inflammation in asthma/ M. L. K. Tang, L.C. Fiscus // *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. – 2001. – Vol. 14, №. 3. – P. 203-210.
181. Tong D. C. Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies/ D. C. Tong, A. M. Wilson, J. Layland // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 220. – P. 815-824.

182. Vijay K. T. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases/ K. T .Vijay, Willem I. de Boer, K. M. Virendra, J. M. Wolter, S. S. Hari //Cell Biochem Biophys.- 2013.- Vol. 67.- P.219-234.
183. Wan X. C Biomarkers in Severe Asthma/ X. C. Wan, P. G. Woodruff //Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2016. – Vol. 36. – №. 3. – C. 547-557.
184. Wang F. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma / F.Wang, X. Y He., K. J.Baines, L. P. Gunawardhana, J. L.Simpson, F. Li, P. G. Gibson //European Respiratory Journal. – 2011. – Vol. 38, №. 3. – P. 567-574.
185. Wanner A. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research/ A.Wanner, E. S. Mendes //Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.— 2010.— Vol. 182, P. 1344–1351.
186. Wong G.W.K. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban population /G.W.Wong, M.Chow Chung //Ped.pulm.- 2008.-Vol.43, № 2.-P. 107-116.
187. Wray D.W. Peripheral vascular function, oxygen delivery and utilization: the impact of oxidative stress in aging and heart failure with reduced ejection fraction/ D.W. Wray , M. Amann , R.S. Richardson // Heart Fail Rev. - 2016. - doi:10.1007/s10741-016-9573-4.
188. Yang X. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis/ X. Yang, Y. Chang, W.Wei // Mediators of Inflammation. - 2016.- doi:10.1155/2016/6813016.
189. Yu M. Aberrant purine metabolism in allergic asthma revealed by plasma metabolomics/M. Yu, Feng-Xia. Cui, H-M. Jia, Ch. Zhou, Y. Yang, H-W. Zhang, G. Ding, Zhong-Mei Zou //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2016. – Vol. 120. – P. 181-189.
190. Yuksel H, Yilmaz O., Karaman M. et al. Vascular endothelial growth factor antagonism restores epithelial barrier dysfunction via affecting zonula occludens

- proteins/ H. Yuksel, O. Yilmaz, M. Karaman, F. Firinci, A. Turkeli, E. T. Kanik, S.Inan //Experimental and Therapeutic Medicine.- 2015. – Vol. 10, №1.- P.362-368.
191. Zemskov E. P2Y receptors as regulators of lung endothelial barrier integrity/ E. Zemskov, R.Lucas, A. D.Verin, N. S.Umapathy //Journal of cardiovascular disease research. – 2011. – Vol. 2, №. 1. – P. 14-22.
192. Zhang Jun-Li Programmed vaccination may increase the prevalence of asthma and allergic diseases/ Zhang Jun-Li, Ma Zhuang, Sun Wen-Wu, Cao Jian-Ping, Wang Zhong-Hua, Cui Hai-Yang // American Journal of Rhinology & Allergy. – 2016.- Vol. 30, № 4.- p. 113-117.
193. Zuo L. Molecular Regulation of Toll-like Receptors in Asthma and COPD/ L.Zuo, K. Lucas, C.A. Fortuna, C-C. Chuang, T.M.Best//Frontiers in Physiology. - 2015.-Vol.6.- P.312. -doi:10.3389/fphys.2015.00312.