

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

АКУЛОВА ОЛЕНА ЮРІЇВНА

УДК 616.831-005:616.288]-085-053.2

КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ МОЗКОВОЇ
ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ,
ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ КОРЕКЦІЇ

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Недельська Світлана Миколаївна,
доктор медичних наук, професор

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	17
1.1. Сучасні уявлення щодо ролі центральної нервової системи в патогенезі бронхіальної астми та регуляції імунної відповіді	17
1.2. Контролююча функція вегетативної нервової системи та психоемоційний стан дитини, хворої на бронхіальну астму.....	21
1.3. Механізми нейрогенного запалення з участю нейропептидів у патогенезі бронхіальної астми.....	25
1.4. Сучасні уявлення про мозкову гемодинаміку у дітей і чинники, які її визначають.....	27
1.5. Особливості мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	37
2.2. Методи дослідження.....	46
2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	56
3.1. Загальні показники екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	56
3.2. Гендерні особливості показників екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну	

астму.....	59
3.3. Особливості екстракраніальної гемодинаміки в залежності від тривалості та ступеня контролю бронхіальної астми.....	63
3.4. Взаємозв'язок показників функції зовнішнього дихання із показниками екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму	66
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	74
4.1. Загальні інтракраніальні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	74
4.2. Стан ауторегуляції мозкової гемодинаміки за результатами проби з гіперкапнічним навантаженням (із затримкою дихання).....	75
4.3. Особливості венозного кровоплину у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	79
4.4. Аналіз індексу Ліндегарда у дітей, хворих на бронхіальну астму	82
4.5. Взаємозв'язок показників функції зовнішнього дихання та показників інтракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму	83
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ НЕЙРОГЕННОГО ТА АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ЇХ ВПЛИВ НА МОЗКОВУ ГЕМОДИНАМІКУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	85
5.1. Рівні нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з контрольованою і неконтрольованою формами.....	85

5.2. Гендерні особливості рівнів нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від ступеня контролю захворювання.....	88
5.3. Показники рівнів нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості хвороби.....	90
5.4. Взаємозв'язок вмісту в сироватці крові нейропептидів та інтерлейкіну-5 і показників мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	94
РОЗДІЛ 6. МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ.....	98
6.1. Аналіз когнітивних функцій мозку дітей, хворих на бронхіальну астму, за результатами проби Бурдона.....	98
6.2. Взаємозв'язок стану мозкової гемодинаміки, функції зовнішнього дихання, вмісту вазоінтестинального пептиду та інтерлейкіну-5 у сироватці крові та когнітивних функцій мозку.....	104
РОЗДІЛ 7. ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ХВОРИХ ДІТЕЙ.....	107
7.1. Вплив базисної терапії на стан мозкової гемодинаміки хворих на бронхіальну астму дітей.....	107
7.2. Вплив базисної терапії на активність нейрогенного запалення у дітей, хворих на бронхіальну астму.....	115
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	118

ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А. АНКЕТА ДЛЯ БАТЬКІВ.....	178

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК	коефіцієнт асиметрії
АлТр	антилейкотрієнові препарати
АМК	ауторегуляція мозкового кровообігу
АТ	артеріальний тиск
БА	бронхіальна астма
ВД	вегетативна дисфункція
ВНС	вегетативна нервова система
ВСА	внутрішня сонна артерія
ГД	гемодинаміка
ЕГД	екстракраніальна гемодинаміка
ЖЄЛ	життєва ємкість легень
ІГКС	інгаляційні глюкокортикостероїди
ІГД	інтракраніальна гемодинаміка
ІФА	імуноферментний аналіз
Кр ⁺	коефіцієнт реактивності на гіперкапнічне навантаження
МГД	мозкова гемодинаміка
МК	мозковий кровоплин
ОФВ1	обсяг форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху
ПОШ	пікова об'ємна швидкість видиху
ПОШ -25	об'ємна швидкість видиху 25 % форсованої життєвої ємкості легень
ПОШ -50	об'ємна швидкість видиху 50 % форсованої життєвої ємкості легень
ПОШ -75	об'ємна швидкість видиху 75 % форсованої життєвої ємкості легень
СМА	середня мозкова артерія

УЗД	ультразвукова доплерографія
ФЗД	функція зовнішнього дихання
ФЖЄЛ	форсована життєва ємкість легень
ХрА	хребетна артерія
ЦНС	центральна нервова система
Anterior FV	передній об'ємний мозковий кровоплин
eFV	загальний об'ємний мозковий кровоплин
FV	об'ємна швидкість кровотоку
IL	інтерлейкіни
IL-5	інтерлейкін-5
IR	індекс резистивності (резистивний індекс, індекс Pourcelot)
PI	пульсативний індекс (індекс Gosling)
Posterior FV	задній об'ємний мозковий кровоплин
r	коефіцієнт лінійної кореляції
Subst. P	субстанція P
VIP	вазоактивний інтестинальний пептид
V max	максимальна лінійна швидкість кровоплину

ВСТУП

Актуальність теми

Бронхіальна астма (БА) залишається актуальною медико-соціальною проблемою для охорони здоров'я практично всіх країн світу [19, 37, 68, 86, 92, 194]. За такими показниками, як поліетіологічність, тяжкість перебігу, складність в діагностиці, терапії та реабілітації, БА займає провідне місце серед "захворювань століття" [90, 114, 200, 203, 204]. Досягнення у вивченні механізмів розвитку БА дозволили розробити концепцію етіології та патогенезу, основні положення якої покладені до критеріїв сучасного ведення дітей, хворих на БА, і затверджені міжнародними стандартами, наказами МОЗ України, протоколами діагностики і лікування алергологічних захворювань у дітей [92, 112, 195]. Несприятлива динаміка захворюваності, тяжкість перебігу, летальність при БА обумовлюють постійно зростаючу увагу вчених до маловивчених патогенетичних аспектів цієї проблеми і, зокрема, порушень механізмів нервової регуляції [105, 111, 116].

Багатьом аспектам нервової регуляції (як центральної, так і периферичної) в патогенезі БА у дітей присвячені зарубіжні і вітчизняні дослідження [4, 8, 117, 230, 236]. Однак стан та особливості мозкової гемодинаміки (МГД) у хворих на БА дітей на даний момент вивчені недостатньо. Доведено, що напад ядухи, як один з основних клініко-патогенетичних механізмів БА, призводить до порушення функції зовнішнього дихання (ФЗД), але до цього часу не вивчено його вплив на постачання мозку киснем і не визначено, чи позначається цей вплив на МГД. На сьогодні ні в міжнародних, ні у вітчизняних протоколах діагностики і лікування БА у дітей не проводяться корелятивні зв'язки між гіпоксією, яка є супутником нападів ядухи і виникає на тлі порушення ФЗД, і станом МГД. Ситуація погіршується відсутністю медичної корекції МГД у дітей, хворих на БА, та єдиного наукового погляду на нормативні

показники МГД у здорових дітей [73, 113]. Літературні дані щодо цього питання поодинокі і суперечливі [41, 99, 104, 136, 214]. Тобто питання особливостей МГД у хворих на БА дітей є актуальним, маловивченим науковим напрямком у педіатрії, практична реалізація якого дозволить забезпечити ранню діагностику порушень кровопостачання головного мозку, дасть можливість виділити групу ризику щодо цереброваскулярних ускладнень у даного контингенту хворих та, у кінцевому результаті, сприятиме підвищенню рівня контролю перебігу БА.

Складний патогенез БА не обмежується тільки запаленням, яке розвивається внаслідок алергічних реакцій, а й містить нейрогенні механізми за участю нейропептидів, серед яких найбільше доведено значення вазоінтестинального пептиду (VIP) [36, 101, 222, 275, 298]. Більшість наукових досліджень присвячено впливу нейрогенних механізмів на стан дихальних шляхів при БА, а саме: нейрогенному контролю бронхіальної гіперреактивності, бронхоспазму тощо, але практично невивченим залишається вплив нейрогенного запалення на стан судинного русла ЦНС. Не доведена патогенетична значущість активності нейрогенного запалення у можливих патологічних змінах МГД у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю, перебігу та тривалості захворювання.

У науково-дослідницькій літературі зазначено, що у дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчата, але не доведено патогенетичні механізми таких відмінностей [31, 90, 117]. Подальше вивчення цього питання дозволить провести ранню діагностику БА, адекватну патогенетичну терапію і дасть можливість вживати більш жорстких заходів щодо контролю над захворюванням з урахуванням гендерних особливостей перебігу БА. Вищезазначені заходи можуть сприяти клінічному регресу цього захворювання до 16 - річного віку дитини.

Факт наявності тривалої хронічної патології, різноманітні обмеження і незручності, які пов'язані з БА, трансформують психо-емоційний стан дитини. Багато науково-дослідницьких робіт присвячені психо-вегетативним та психо-емоційним змінам особистості хворої на БА дитини та їх впливу на перебіг захворювання, але вони лише констатують факти психо-емоційних порушень і негативні когнітивні зміни у хворої на БА дитини [35, 45, 91, 92, 110]. Разом з тим, низка наукових досліджень доводить, що порушення церебрального кровообігу стають причиною формування ішемії мозку, тканинної гіпоксії та енергетичного дефіциту в нейронах мозку [8, 11, 34, 135]. Результатом вказаних судинно-метаболических розладів стає ураження структур головного мозку, що, у свою чергу, може призводити до зниження когнітивних функцій. Зниження когнітивних функцій мозку на підґрунті його ішемічного ураження доведено в терапевтичній практиці на прикладах таких розповсюджених хвороб, як гіпертонічна хвороба, хвороба Альцгеймера тощо [85, 124, 125, 144]. Отже, в педіатричній практиці питання впливу порушень кровообігу головного мозку на когнітивні, психічні функції та особистісні характеристики дитини, хворої на БА, є відкритими та малодослідженими.

Таким чином, наведені аргументи доводять наукову актуальність і практичну значущість вивчення стану МГД у дітей, хворих на БА, а також можливих змін гемодинаміки мозку в залежності від контрольованості перебігу і тривалості БА, взаємозв'язку активності нейрогенного запалення та стану МГД, вікової схильності до БА, дослідження патогенетичних механізмів когнітивних змін хворої на БА дитини. Науково та практично актуальним є вивчення впливу на стан МГД традиційної протизапальної терапії, яку використовують в лікуванні бронхіальної астми у дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету «Розробка методів ранньої діагностики найбільш поширених

алергічних захворювань у дітей різних вікових груп, профілактики та лікування основних функціональних порушень та супутньої патології у цієї групи хворих», № державної реєстрації: 0112U005648. В рамках зазначеної теми дисертант здійснювала відбір тематичних хворих, власноруч проводила дослідження структурно-функціонального стану МГД за допомогою доплерографії і дуплексного сканування судин, спірографію для визначення ФЗД, медико-психологічне анкетування хворих, брала участь у виконанні імуноферментних досліджень щодо визначення рівнів маркерів запалення.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та удосконалити ранню діагностику цереброваскулярних порушень на підставі вивчення клініко-функціональних особливостей мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Завдання дослідження:

1. Визначити клініко-функціональні особливості мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від статі, перебігу, тривалості хвороби, проведеної протизапальної терапії.
2. Дослідити основні параметри ранніх порушень мозкової гемодинаміки та когнітивних розладів у дітей, хворих на бронхіальну астму.
3. Визначити вплив нейрогенного та алергічного запалення на показники мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму.
4. Оптимізувати критерії контролю перебігу бронхіальної астми у дітей з урахуванням особливостей функціонального стану мозкової гемодинаміки і гендерних особливостей впливу нейрогенного та алергічного запалення.
5. Обґрунтувати оптимальну схему базисної терапії бронхіальної астми з урахуванням особливостей впливу різних схем лікування на стан мозкової гемодинаміки у дітей.

Об'єкт дослідження: мозкова гемодинаміка у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Предмет дослідження: клінічний перебіг бронхіальної астми у дітей в залежності від контрольованості процесу, статі, тривалості хвороби, проведеної протизапальної терапії, функціональний стан мозкової гемодинаміки, медіатори нейрогенного та алергічного запалення, показники функції зовнішнього дихання, когнітивні функції мозку, базисна терапія бронхіальної астми.

Методи дослідження: загально клінічні (збір скарг, даних анамнезу, фізікальне обстеження) для визначення стану пацієнтів, оцінки об'єктивних проявів, а також особливостей перебігу бронхіальної астми; ультразвукова доплерографія і дуплексне сканування магістральних судин голови і шиї для визначення стану мозкової гемодинаміки; імуноферментне дослідження рівнів маркерів нейрогенного і алергічного (вазоінтестинального пептиду, субстанції P, інтерлейкіну-5) запалення у сироватці крові для вивчення впливу базисної терапії на активність запальних процесів; спірометрія для вивчення динаміки змін показників функції зовнішнього дихання; медико-психологічне тестування з використанням тесту Бурдона для вивчення стану функції уваги в різні періоди захворювання; статистичний аналіз (параметричні та непараметричні методи, кореляційний аналіз) результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

У дослідженні вперше проведена оцінка впливу базисної терапії на показники мозкової гемодинаміки дітей, хворих на бронхіальну астму, і встановлено, що позитивний вплив базисної терапії здійснюється за рахунок поліпшення показників венозного відтоку, зменшення проявів асиметрії кровотоку. Визначено, що незалежно від обраної схеми терапії, у дітей, хворих на БА, спостерігаються явища гіперперфузії у вертебро-базилярній зоні, про що свідчить вірогідне зниження показника заднього об'ємного кровоплину на 21,6%. Вперше запропоновано визначення вмісту

рівня вазоінтестинального пептиду у сироватці крові хлопчиків, хворих на БА, як діагностичного маркера ефективності проведеного лікування і ступеню контрольованості перебігу захворювання. Доведено, що у сироватці крові хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА рівень медіатора нейрогенного запалення VIP на 55,0% нижче у порівнянні зі здоровими ($0,03 \pm 0,003$ пг/мл та $0,07 \pm 0,008$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$), що може сприяти схильності до БА і більш високої захворюваності на астму саме хлопчиків. Доповнено наукові дані щодо особливостей мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на БА, які полягають у порушенні екстракраніальної гемодинаміки, а саме: зниженні лінійної швидкості кровоплину по правій внутрішній сонній артерії на 8,5% ($p < 0,05$), зниженні показників об'ємного мозкового кровоплину у басейнах обох хребетних артерій на 22,7% ($p < 0,05$). Визначено, що неконтрольованість перебігу і тривалість бронхіальної астми понад п'ять років негативно впливають на екстракраніальні гемодинамічні показники, які слід розглядати як предиктори виникнення початкових проявів цереброваскулярних порушень у даного контингенту хворих. Уточнено наукові дані щодо достовірно низького коефіцієнта реактивності судин на гіперкапнічне навантаження і порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровоплину у дітей, хворих на бронхіальну астму. Доведено, що відсутність контролю над захворюванням сприяє розвитку явищ веностазу, міжпівкульної асиметрії у руслах СМА, призводить до зниження вазодилататорного резерву і порушень механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу, негативно впливає на когнітивні функції мозку. Дістали подальшого розвитку наукові дані щодо наявності взаємозв'язку між активністю нейрогенного та алергічного запалення і патологічними змінами мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на БА.

Практичне значення одержаних результатів

Запропоновано новий спосіб діагностики порушень кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму, який дає змогу за

допомогою ультразвукової доплерографії встановити гемодинамічні порушення у вертебро–базиллярній зоні, дозволяє виділити групу ризику щодо можливих цереброваскулярних порушень у даного контингенту хворих, що сприяє удосконаленню ефективності лікування бронхіальної астми (деклараційний Патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) A61B 8/00). Оптимізовано критерії контролю БА у дітей з урахуванням гендерних особливостей перебігу захворювання і запропоновано новий спосіб оцінки рівню контролю БА у хлопчиків (деклараційний Патент України на корисну модель № 95183, МПК (2014.01) G01N 33/00). Обґрунтована оптимальна схема корекції МГД на підґрунті аналізу загальноприйнятих медикаментозних схем лікування БА. Запропоновано враховувати особливості когнітивних функцій мозку хворих на БА дітей при проведенні лікувальної, санітарно-просвітньої роботи та занять в «Астма-школі».

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику і використовуються в роботі міської дитячої поліклініки № 14 (м. Харків), КЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня №1» (м. Харків), КУ «ТМО Багатопрофільна лікарня інтенсивних методів лікування» (м. Мелітополь), центру реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка) Одеського Національного медичного університету, КЗ «Херсонська дитяча обласна клінічна лікарня Херсонської обласної ради», КУ «Рівненська обласна дитяча лікарня Рівненської обласної ради», Одеського обласного Благодійного фонду «МЦ «Надія, Добро і Добробут»», Комунальної міської дитячої клінічної лікарні Львівської міської ради, КУ «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5».

Теоретичні положення і практичні рекомендації включені у навчальний процес на кафедрах факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, пропедевтики педіатрії №2 Харківського Національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертація є самостійною науковою роботою здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз даних вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, визначено мету і завдання дослідження, складено і виконано програму дослідження, викладено основні положення дисертації. Особисто автором здійснювався відбір тематичних хворих, призначення лікування та клініко-інструментальне обстеження пацієнтів. Власноруч проведено клінічне обстеження всіх пацієнтів: дослідження структурно-функціонального стану МГД за допомогою доплерографії та дуплексного сканування судин, проведено спірографію для визначення ФЗД, медико-психологічне анкетування хворих. Визначення рівнів нейропептидів та інтерлейкінів проведено при безпосередній участі автора. Особисто проведена статистична обробка матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовані висновки, запропоновано практичні рекомендації. Автором написані всі розділи дисертації, підготовані до друку наукові праці. У наукових розробках, які відображені в публікаціях сумісно зі співавторами, участь здобувача є провідною.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи обговорювалися та доповідалися на науково-практичній конференції для педіатрів і сімейних лікарів «Аспекти психології в педіатрії» 24 квітня 2013 р. (м. Запоріжжя), Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» 2013р., 2014р. (м. Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» 26-27 вересня 2013 р. (м. Запоріжжя), на XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії» 6-7 листопада 2014 р. (м. Львів).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр факультетської педіатрії, госпітальної педіатрії та дитячих інфекцій, пропедевтики дитячих хвороб, дитячих хвороб ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» 11 червня 2015 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, 7 з яких – у фахових наукових виданнях України, 5 статей – у журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз, 3 роботи – без співавторів, 1 тези в матеріалах доповідей конференцій. За темою дисертації отримано 2 деклараційні патенти України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення щодо ролі центральної нервової системи в патогенезі бронхіальної астми та регуляції імунної відповіді

Незважаючи на значні успіхи в діагностиці та лікуванні бронхіальної астми (БА), це захворювання залишається актуальною медико-соціальною проблемою для охорони здоров'я практично всіх країн світу [17, 37, 69, 86, 90, 202]. За такими показниками, як поліетіологічність, тяжкість перебігу, складність в діагностиці, терапії та реабілітації, БА займає провідне місце серед "захворювань століття" [90, 114, 195, 203, 204]. Несприятлива динаміка захворюваності, тяжкість перебігу, погіршення якості життя дітей, хворих на БА, обумовлюють постійно зростаючу увагу вчених до маловивчених аспектів цієї проблеми і, зокрема, до центральних патогенетичних механізмів регуляції алергічного запалення [4, 126, 130, 197, 209, 243]. Досягнення у вивченні механізмів розвитку БА дозволили розробити концепцію патогенезу, згідно з якою основу астми як захворювання складає хронічне алергічне запалення бронхів, яке обумовлює повторювані епізоди бронхіальної обструкції і гіперреактивність дихальних шляхів [29, 31, 94, 100, 259]. Однак, до патологічного процесу при БА залучається не тільки імунна система, але й низка інших систем, які знаходяться в тісній взаємодії і забезпечують інтеграцію процесів життєдіяльності організму, – нервова та ендокринна системи [24, 36, 101, 149, 152, 266]. У розвитку і формуванні БА поряд з імунними процесами, які є основою алергічних реакцій, велике значення надається нейрогенним механізмам. В останні роки були доведені найважливіші функції ЦНС у патогенезі БА [66, 101, 117, 156, 196, 246].

Формування сучасних уявлень щодо стану центральної нервової системи (ЦНС) у хворих на БА були б неможливі без праць І. П. Павлова (1923-27 рр.), досліджень С. П. Боткіна (1868-85 рр.), Н. П. Бехтеревої (1974 р.) та інших. С. П. Боткін вважав, що саме патологічні рефлексії з боку ЦНС є пусковим механізмом, який призводить до розвитку астми. Органічні ураження нервової системи, травми головного мозку, діенцефальні і стовбурові розлади можуть бути як причинними чинниками, так і чинниками, що сприяють розвитку бронхіальної астми [43, 50, 52, 84]. Ряд авторів довели, що в розвитку і реалізації синдрому підвищеної реактивності дихальних шляхів (бронхів) важливе місце належить ЦНС [81, 156]. Тонус гладких м'язів бронхіальної стінки знаходиться під контролем центральних механізмів регуляції, саме нейрогенні механізми гіперреактивності дихальних шляхів обумовлюють експіраторний бронхоспазм та нейрореспіраторний синдром [83, 86]. Підтвердженням висунутої теорії виступали експериментальні моделі отримання експіраторного бронхоспазму шляхом збудження деяких церебральних структур, а також можливість фармакологічної корекції такого бронхоспазму нейротропними речовинами [227, 232].

При БА основною патогенетичною ланкою вважаються імунopatологічні процеси, але недостатність органних механізмів ауторегуляції і резистентності обумовлює схильність певної когорти пацієнтів до реалізації центральних патогенних впливів [53, 68, 70]. На сучасному етапі наукового дослідження доведено, що БА – це хвороба з двокомпонентним патогенетичним механізмом: множинним тригерним і генераторним – центральним пароксизмальним нейрогенним механізмом бронхоспазму, і розвитком супутнього запалення [5, 6, 20, 101, 296, 299]. Під впливом тригерних факторів запускається центральний нейрогенний запальний механізм і патологічний процес проявляється виникненням періодичного спазму бронхіальної гладком'язової мускулатури та супутнім нейрогенним запаленням.

У свою чергу, дія генераторного компонента призводить до підтримання персистуючого впливу тригерних чинників. Це проявляється в додатковому нейрогенному індукуванні та підтримці хронічного запалення бронхів, що веде до появи нових, вторинних тригерних чинників, які можуть викликати напад або загострення перебігу астми [137, 139].

Таким чином, доведено наявність існування «вадового» кола: тригерні чинники індукують активність генераторного нейрогенного фактору, і навпаки. Саме двокомпонентний патогенетичний механізм: множинний тригерний та генераторний центральний, обумовлюють існування БА як хронічної патології.

Так, встановлено, що у хворих на БА при впливі на ЦНС широкого спектру екзогенних та ендогенних чинників виникають бронхоконстрикторні реакції, які призводять до порушення бронхіальної прохідності і, в цілому, до порушення газообмінної функції легень [24, 33, 82, 93]. Порушення функції ЦНС у хворих на БА відзначаються як під час загострення, так зберігаються і між нападами [17, 41]. Порушення функцій нервової системи хоча й не є основним інвалідизуючим чинником, проте істотно впливає на якість життя хворих на БА дітей [54, 59, 129].

Роль центральних механізмів бронхоспазму доведено при дослідженні матерів дітей, хворих на БА [87, 158]. Виявлено, що при несприятливому перебігу вагітності ризик формування БА збільшується [93]. У таких дітей відзначена більш рання маніфестація і більш тяжкий перебіг БА, а також виражена полівалентна сенсibiliзація [98]. Згідно з даними літератури, у 60–70% матерів дітей, хворих на БА, спостерігалися гестози першої і другої половини вагітності, загроза передчасних пологів, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду, гострі інфекційні захворювання, загострення хронічних захворювань та інші ускладнення перебігу вагітності, при яких у тій чи іншій мірі пошкоджується ЦНС

плоду [107, 117]. Доведено, що перинатальні пошкодження ЦНС виступають несприятливим фоном для ранніх проявів бронхіальної обструкції у дітей [46, 52, 107]. Перинатальне пошкодження ЦНС може призводити до функціональної нестійкості підкіркових, стовбурових і спінальних структур мозку, які регулюють функції респіраторної системи, що в свою чергу сприяє формуванню бронхолегеневої патології [52, 107].

Дискутуються питання щодо єдності патогенетичних механізмів бронхообструктивного синдрому у дітей, хворих на БА, і судомного синдрому у хворих на епілепсію, на підставі таких чинників: у дітей, хворих на БА, епілепсія або судомні синдроми спостерігаються або спостерігалися раніше в анамнезі у 2-6,5 разів частіше, ніж серед усієї дитячої популяції; у дітей з поєднанням БА та епілепсії застосування антиконвульсантів призводить до значного зменшення симптомів як епілепсії, так і БА [136].

На відміну від тригерних чинників, перелік яких досить добре відомий, точна локалізація структур, що беруть участь в активації центральних нейрогенних генераторних механізмів при БА, досі невідома: це, без сумніву, система блукаючого нерва, і дуже ймовірна участь у процесі центральних надсегментарних структур автономної парасимпатичної нервової системи, лімбічної системи, структур гіпоталамуса, а також деяких інших відділів ЦНС, пов'язаних з ними.

На сучасному етапі дослідженнями ЦНС доведено ряд її функцій щодо регуляції та генерації імунної відповіді.

Перш за все, функція регуляції імунної відповіді. Ряд провідникових шляхів від центральної нервової до імунної системи має важливе значення у фізіологічному регулюванні. Так, симпатична нервова система збуджує (стимулює) всі лімфоїдні органи з норадренергічними волокнами [8, 9, 56, 57]. Виконуючи спільну функцію підтримки динамічного гомеостазу, нервова та імунна системи взаємодіють за

принципом взаємної регуляції, яка забезпечується комплексом взаємопов'язаних механізмів, діючих на міжсистемному, системному, клітинному та генетичному рівнях [156, 171, 261, 263]. У здійсненні нейрон-імунової взаємодії беруть участь гуморальні регуляторні чинники, які впливають на обидві ці системи. Ці чинники синтезуються як в нервовій, так і в імуноній системах, мають ідентичну структуру, сприймаються ідентичним рецепторним апаратом нейронів і імуноних клітин, модулюючи їх специфічні функції [5, 6, 57].

Вагомою є і функція генерації імунової відповіді. На сьогодні доведено, що ЦНС не тільки бере участь, а й сама є одним з центральних органів імунової системи [149, 156]. Встановлено ідентичність організації і функціонування нейронів мозку і клітин імунової системи [264, 266]. Нейроендокринні клітини мозку і клітини імунової системи діють в тісній кооперації і проявляють ознаки подібності у своїй організації [36, 49].

Отже, імуноні реакції можуть розглядатися як складові нейроендокринної активності, а адекватна імунона відповідь неможлива без взаємодії нервової та ендокринної систем [53, 57, 86, 149].

Таким чином, сучасними науковими дослідженнями доведено вплив та значення центральних нейрогенних механізмів на різні ланки патогенезу БА. Не викликає сумніву, що взаємодія нервової та імунової системи відбувається за принципами зворотнього зв'язку. Але, точна локалізація структур, які беруть участь в активації нейрогенних генераторних механізмів при бронхіальній астмі, на сьогодні визначена не достатньо.

1.2. Контролююча функція вегетативної нервової системи і психоемоційний стан дітей, хворих на бронхіальну астму

При БА часто виявляють ознаки розладів вегетативної нервової системи (ВНС) [23, 35, 44, 59, 105]. Функція ВНС скерована на

врегулювання процесів гомеостазу в організмі [137, 152]. Однак низкою досліджень констатовано, що у більшості обстежених дітей, хворих на БА, реєструються стійкі порушення вегетативного статусу у вигляді вегетативної дисфункції (ВД) [13, 44, 51, 54, 61, 105]. ВД негативно впливає на перебіг хвороби, оскільки не лише спричиняє зміни вегетативної інервації і рецепторної активності бронхів, а й створює сприятливі умови для імунологічних порушень та реалізації atopічної конституції. Ряд авторів довели наявність фазових змін вегетативного статусу дітей, хворих на БА [49, 54]. Так, період загострення характеризувався дисфункцією вегетативного відділу нервової системи у всіх обстежених пацієнтів, яка проявлялась тахікардією і лабільністю пульсу, підвищенням артеріального тиску (АТ), тахіпноє, невротичними симптомами (неспокій, хвилювання, дратівливість, тривожність, порушення сну, втомлюваність, головні болі), шкірними симптомами (чергування блідості і почервоніння шкірних покривів, виражений дермографізм, гіпергідроз, акроціаноз, «мармуровість» шкіри); у 18% досліджуваних реєструвались симпатичні кризи.

Результати дослідження ВНС в періоді загострення БА свідчили про зниження адаптаційних можливостей організму. При аналізі стану ВНС в період ремісії БА також виявлено наявність у більшості пацієнтів дисфункції ВНС у вигляді тривожності та емоційної лабільності [17, 75, 82]. Проведені наукові дослідження стану ВНС продемонстрували значне переважання парасимпатичних впливів на фоні зниження симпатичних, прояви ваготонії корелюють із важкістю захворювання і супроводжується недостатнім вегетативним забезпеченням організму у пацієнтів з важким перебігом БА, що є патогенетичною основою реакцій дезадаптації [29, 54, 86].

Симпатичні та парасимпатичні центри знаходяться під контролем коркових структур великих півкуль та гіпоталамічних областей головного мозку [41, 53]. Вплив нервової системи реалізується в

тканинах за рахунок холінергічних та адренергічних рецепторів клітин за допомогою зміни активності ендокринних залоз, центри регуляції яких знаходяться в гіпоталамусі. Цим пояснюється і той факт, що порушення функції самого гіпоталамуса також відбивається на розвитку захворювання [137, 149]. Виражена багатосимптомність вегетативної дисфункції в дитячому віці обумовлена особливостями регуляції внутрішніх органів у дітей. Водночас у структурі вегетативних порушень одне з провідних місць займають церебральні симптоми як наслідок порушення мозкового кровообігу, гіпоксії, що зустрічається у 60,0 - 97,0% випадків [23]. Нейроендокринні порушення та напруження вегетативної регуляції – це ті складові, які без своєчасної корекції ускладнюють перебіг захворювання і сприяють прогресуванню БА [23, 35, 44, 54, 82].

Бронхіальна астма є психосоматичним захворюванням з частими порушеннями психічних функцій та особистісних характеристик хворого [3, 35, 61, 153, 277, 258]. БА часто супроводжується преморбідними особливостями функціонування ЦНС, що, у свою чергу, визначає специфіку перебігу хвороби, надаючи йому психосоматичну забарвленість. Як відомо, дітям, хворим на БА, властивий стан хронічного психоемоційного напруження або стресу, підтриманню якого сприяють порушення нейроендокринної регуляції [59, 82, 91, 92, 190, 268]. В даний час спектр можливих проявів психосоматичних взаємин при БА в клінічній практиці сформульований як «астматичний дистрес» [95, 227, 268].

Багато науково-дослідних робіт присвячено психовегетативним та психоемоційним змінам особистості дитини, хворої на БА, та їх впливу на перебіг захворювання [72, 109, 112, 133, 271, 287]. В педіатричній практиці широко використовуються медико-психологічні діагностичні тести для оцінки особистості дитини, алгоритми виконання яких висвітлено у відомих науково-методичних посібниках і підручниках [109,

121]. На підґрунті цих тестів, а також міжнародних медико-соціологічних скринінгових досліджень, доводяться факти психоемоційних порушень та негативні когнітивні зміни особистості хворої на БА дитини [3, 10, 35, 91, 92, 98].

В інших дослідженнях підкреслюється і доводиться патогенетична участь ВНС та її негативний вплив на перебіг хвороби, загострення невротичних симптомів, тривожності та емоційної лабільності пацієнтів [23, 35, 54, 86, 105, 137]. У низці наукових досліджень доведено, що порушення церебрального кровоплину стають причиною формування ішемії мозку, тканинної гіпоксії та енергетичного дефіциту в нейронах мозку [11, 34, 43, 58]. Результатом вказаних судинно-метаболічних розладів є ураження структур головного мозку, що, у свою чергу, може призводити до зниження когнітивних функцій. Зниження когнітивних функцій мозку внаслідок його ішемічного ураження доведено в терапевтичній практиці на прикладах таких розповсюджених хвороб, як гіпертонічна хвороба, хвороба Альцгеймера тощо [85, 124, 125, 144].

За даними електроенцефалографії і доплерографії констатовані факти функціональної міжпівкульної асиметрії головного мозку у хворих на БА, але не доведено наявності патогенетичного зв'язку психопатологічної симптоматики у дітей, хворих на БА, з вищезазначеними чинниками [1, 22]. Подальший науковий пошук з питань дослідження латералізації функцій мозку дітей, хворих на БА, сприятиме більш глибокому розумінню роботи мозку як єдиного цілого.

Таким чином, навіть незначні когнітивні порушення негативно впливають на перебіг БА, ускладнюють соціальну адаптацію дитини, її навчання прийомам і методам самоконтролю БА та дотримання рекомендацій лікарів. Отже, у педіатричній практиці питання впливу порушень кровоплину головного мозку на когнітивні, психічні функції та особистісні характеристики дитини, хворої на БА, відкриті і

малодосліджені. Майбутні дослідження повинні обґрунтувати зв'язок змін дитячої психіки з особливостями діяльності ЦНС.

1.3. Механізми нейрогенного запалення з участю нейропептидів у патогенезі бронхіальної астми

На сьогодні складний патогенез БА не обмежується тільки запаленням, яке є наслідком алергічних реакцій, а й включає механізми нейрогенного запалення за участю нейропептидів [101, 205, 207, 212, 245, 272]. Нейропептиди широко представлені в ЦНС, периферичній нервовій системі, виявлено їх присутність в деяких периферичних тканинах і біологічних рідинах організму [14, 15, 63, 88, 96, 267]. У легенях нейропептиди можуть звільнятися з периферичних нейросекреторних (нейроендокринних) клітин, розташованих у дистальних відділах дихальних шляхів у безпосередній близькості до мікроциркуляторного кровоносного русла і гладкої мускулатури бронхів [88, 151].

На сучасному етапі встановлено понад 10 регуляторних нейропептидів, серед яких найбільш доведене значення в патогенезі БА субстанції Р (SP) і вазоактивного інтестинального (кишкового) пептиду (ВІП/VIP – Vasoactive Intestinal Peptide). SP – нейротрансмітер нехолінергічних збуджуючих нервів, розглядається як основний медіатор нейрогенного запалення, здатний викликати такі патофізіологічні реакції, як набряк, гіперсекрецію слизу, скорочення гладкої мускулатури бронхів з бронхоспазмом, судинний спазм, вивільнення гістаміну з опасистих клітин шкіри тощо [14, 197, 294, 275, 279, 281]. VIP – важливий регулятор бронхіального тону, найбільш потужний з відомих у даний час ендогенних бронходилататорів, здатний протидіяти бронхоспазму при БА. Зазначений пептид розслаблює трахеобронхіальну мускулатуру і запобігає (або знижує) бронхоконстрикції, яку стимулюють гістамін, серотонін, простагландини, нейрокінін А [186, 267]. Крім того, він

пригнічує вивільнення медіаторів запалення в дихальних шляхах [186, 267, 228, 274].

Тривале існування нейрогенного запалення сприяє більш швидкому розвитку ремоделювання бронхів із незворотною їх обструкцією. Факти взаємного зв'язку алергічного і нейрогенного запалення висвітлюються в роботах багатьох авторів та переконливо доводять участь нейропептидів у патогенезі БА у дітей [101, 249, 247, 248].

Факт участі нейропептидів у розвитку БА у дітей ґрунтується на достовірних відмінностях (порівняно з групою здорових дітей) у вмісті субстанції Р, VIP у плазмі крові хворих дітей в різні періоди захворювання БА, залежно від тяжкості клінічного перебігу, характеру терапевтичних впливів.

Проведений аналіз літературних даних доводить значення регуляторних нейрогуморальних механізмів: нейрогенного запалення за участю нейропептидів субстанції Р та VIP в патогенезі БА у дітей. Зниження концентрації VIP у сироватці крові і накопичення субстанції Р здатні ініціювати багато патофізіологічних реакцій, які властиві БА: спазм гладкої мускулатури і набряк слизової оболонки бронхів, гіперсекрецію слизу. Зазначені нейропептиди поглиблюють хронічний запальний процес в бронхах [36].

Нейрогенний контроль дихальних шляхів людини складний, і роль нейрогенних механізмів у патогенезі бронхіальної гіперреактивності все ще залишається не з'ясованою [259, 269, 270]. У вивченні патогенетичної ролі нейрогенного запалення при БА до цього часу нез'ясованими залишаються такі питання, як об'єктивна кількісна оцінка нейрогенного запалення у підтримці та прогресуванні патологічного процесу при БА через чисельність циркулюючих у сироватці крові нейропептидів і багатофакторність причин запалення [75, 101]. Дослідження ролі нейропептидів тривають і вони дуже перспективні для більш глибокого пізнання патогенезу багатьох хвороб [101, 216, 237, 288, 294].

Виходячи з вищезазначених положень, сучасними науковими дослідженнями доведено значення центральних нервових механізмів у патогенезі БА, тому стає очевидною актуальність вивчення стану ЦНС при БА, і, зокрема, мозкової гемодинаміки.

У зв'язку з високою активністю головний мозок має високу потребу в кисні. На відміну від інших органів, головний мозок практично не має запасів кисню, який потрібен для його енергозабезпечення. Цим пояснюється висока чутливість тканин ЦНС до гіпоксії. Гіпоксія є провідним чинником в механізмі ураження мозку, тому для нормального функціонування ЦНС велике значення має її адекватне кровопостачання [135, 65, 71, 75, 84].

Таким чином, багатокомпонентність порушень нейроімунної регуляції, дискутабельність багатьох положень щодо патогенезу бронхіальної астми зумовлюють складність даної проблеми і наукову актуальність подальших досліджень механізмів нейрогенного запалення. Розвиток цього напрямку дозволить патогенетично обґрунтувати нові терапевтичні підходи у лікуванні бронхіальної астми у дітей і, як наслідок, поліпшити контроль над перебігом захворюванням.

1.4. Сучасні уявлення про мозкову гемодинаміку у дітей і чинники, які її визначають

Механізми, які регулюють кровообіг, поділяють на дві групи: центральні, що визначають величину артеріального тиску і системний кровоплин, і локальні, контролюючі величину мозкового кровоплину через окремі органи і тканини [3, 87]. Сучасні уявлення про регуляцію мозкового кровоплину ґрунтуються на визнанні його автономії, наявності множинної ланцюгової системи регуляції, включаючи екстракраніальний рівень, а також наявність системи ауторегуляції [4, 87, 99, 134].

У здорової людини значення середнього системного артеріального тиску, в межах яких діють механізми ауторегуляції мозкового кровообігу (АМК), складають 50-70 і 150-170 мм рт. ст. за умов нормального рН крові (в діапазоні від 7,35 до 7,45). У клінічних дослідженнях доведено, що у людини критична швидкість мозкового кровоплину, при якій проявляється неврологічна симптоматика, становить для сірої речовини мозку 15-29 мл/хв, тобто приблизно 30-40% від норми [73, 122]. У здорової людини при зниженні середнього артеріального тиску нижче 50-70 мм рт. ст. вазодилатація артерій мозку виявляється недостатньою, щоб підтримувати необхідну для задоволення метаболічних потреб головного мозку швидкість мозкового кровоплину [73, 122]. При цьому доставка кисню до головного мозку може підтримуватися на достатньому рівні завдяки збільшенню екстракції кисню з крові тканиною мозку. Однак, якщо середній артеріальний тиск знижується менш, ніж 30-40 мм рт. ст., підвищення екстракції кисню з крові тканиною мозку перестає компенсувати зниження мозкового кровоплину. В результаті цього розвивається кисневе голодування головного мозку, яке проявляється симптомами та ознаками церебральної ішемії, що спостерігається у вигляді гіпервентиляції, запаморочення, втрати свідомості тощо.

У забезпеченні регуляторних реакцій беруть участь всі сегменти церебральної артеріальної системи, починаючи з магістральних артерій голови і закінчуючи артеріолярним руслом [73, 122].

Наявність вазодилататорних або вазоконстрикторних реакцій є результатом поєднаної дії міогенного, неврогенного та метаболічного механізмів ауторегуляції. Основна функція судинної системи головного мозку – підтримання стабільності його гемодинамічного та біохімічного гомеостазу при різних фізіологічних та патологічних станах, що припускає наявність складної структурно-функціональної організації процесу АМК [132, 289].

Функція ауторегуляції – одна з фундаментальних властивостей мозкового кровообігу. Вона має принципове значення для адекватного кровопостачання головного мозку і характеризується здатністю мозкових судин зберігати відносно незмінну об'ємну швидкість мозкового кровообігу при коливаннях перфузійного тиску (різниця між системним артеріальним і внутрішньочерепним тиском) в межах від 50 до 180 мм рт. ст. [95, 99]. Якщо перфузійний тиск виходить за ці межі настає «зрив» ауторегуляції і формується лінійна залежність мозкового кровообігу від динаміки внутрішньосудинного тиску [95, 99, 215, 223]. В клінічній практиці існує потреба об'єктивної оцінки можливостей АМК, що дозволить своєчасно провести терапію, спрямовану на нормалізацію мозкового кровообігу та захист мозкових структур від можливої або наявної ішемії [34, 71, 75, 84].

Для оцінки АМК використовують методики, які базуються на застосуванні ультразвукової доплерографії (УЗД) магістральних артерій голови до та після хімічних, фармакологічних і фізичних впливів [73, 113, 115, 116]. До тестів хімічної природи належать гіперкапнічні (інгаляція 4,0 – 8,0 % карбогену, довільна затримка дихання, дихання в замкнутому контурі, індукована гіповентиляція) та гіпокапнічні (спонтанна або індукована гіпервентиляція) проби [73]. Перевага гіперкапнічних тестів полягає в тому, що для їх реалізації використовують природний «інформаційний переносник» в судинній системі головного мозку – вуглекислий газ, а також те, що вони швидко здійснюються, оскільки насичення крові вуглекислим газом настає порівняно швидко. Недоліками є те, що при досягненні певного рівня гіперкапнії обстежуваний починає відчувати нестачу повітря, у нього настає «приплив» крові до голови, вкрай небажаний для хворих на БА; можливий розвиток неспецифічних реакцій дихальної та серцево-судинної систем, здатних спотворювати або маскувати ефект дослідження [73].

Ряд авторів пропонує свої методики щодо оцінки АМК у хворих на БА, у т.ч. у дітей: А. І. Федін (2011 р.) пропонує фізичний тест оцінки АМК, зокрема тест індукованої нефармакологічної гіпотензії [122]. Суть даного методу полягає в порівняльному аналізі змін системного АТ і лінійної швидкості кровоплину в судинах ГМ у відповідь на гостре зниження артеріального тиску (на 20-25%) в результаті постішемічної гіперемії нижніх кінцівок після компресії стегон пневматичними манжетами [122]. В процесі моніторингу АТ та лінійної швидкості кровоплину визначаються відносні зміни цих параметрів. Різниця часу відновлення системного АТ і лінійної швидкості кровоплину в судинах головного мозку вказує на можливості АМК. При низьких функціональних можливостях АМК тренд лінійної швидкості кровоплину когерентний динаміці артеріального тиску, при достатній реактивності мозкового кровоплину лінійна швидкість в судинах головного мозку відновлюється значно швидше системного артеріального тиску.

Вивчення судинної патології мозку у дітей є актуальною проблемою в зв'язку з високою поширеністю церебральних судинних захворювань, великою частотою діагностичних помилок і недостатньою розробленістю терапевтичних заходів щодо їх корекції [19, 52, 64, 135].

Дослідження швидкості кровоплину по венах і синусах у дітей почалося з 1987 р., але на сьогодні відсутній єдиний науково-дослідницький погляд на нормативні показники МГД у здорових дітей, а також нормативні показники відносно різних їх вікових груп [73, 113, 296]. Літературні дані щодо цього питання поодинокі та суперечливі. Так, було встановлено, що швидкість кровоплину у дітей по синусах вище, ніж по венах, але по одноіменних синусах і венах нижче, ніж у дорослих, однак немає даних щодо нормальних і порушених швидкісних показників кровоплину в різних венозних колекторах залежно від віку дитини [1, 39]. Стан структур головного мозку у дітей досліджується шляхом

проведення електроенцефалографії, реоенцефалографії або за допомогою більш сучасних методів інструментального дослідження – УЗД [126, 130]. УЗД у дітей застосовується як при скринінгових дослідженнях з метою виявлення цереброваскулярних захворювань і аномалій судин головного мозку, так і для більш детального вивчення МГД із застосуванням різних функціональних навантажень (дихальних, медикаментозних, ортостатичних тестів, фотостимуляції тощо) [4, 116, 128]. Важливі дані щодо МГД у дітей дослідники отримують при проведенні функціональних навантажувальних проб. За підсумками таких тестів можна оцінити компенсаторні функції МГ [4].

Зниження реактивності мозкових судин і схильність до гіперконстрикторних реакцій розцінюється як зрив компенсації мозкового кровоплину [73, 113]. Найбільш поширеними формами судинних захворювань у дітей є мігрень, церебральні ангіодистонії, венозні дистонії, вертеброгенні судинні головні болі, які діагностуються за клініко-доплерографічними критеріями [38, 39, 48, 153]. Всі ці нозологічні одиниці об'єднує один патогенетичний чинник – зниження адаптивних можливостей АМГ. Патогенетичний підхід при судинних захворюваннях у дітей дозволить призначити адекватне лікування, яке сприятиме підвищенню адаптаційних можливостей організму (дихальна гімнастика, релаксуючі методики мануальної терапії, аутотренінг, масаж), підібрати судинну терапію в залежності від ураженої ланки (артерії, вени, капіляри) або системи (каротидної, вертебробазилярної), що значно підвищить успіх лікування.

Клінічні прояви порушень МГД діагностують на підґрунті клініко-неврологічних методик, але доклінічні порушення МГД можливо встановити лише на підґрунті сучасних діагностичних інструментальних методів, серед яких провідне місце займають різні методи церебральної ангіографії – рентгено-контрастна ангіографія, магнітно-резонансна та спіральна комп'ютерно-томографічна ангіографія [1, 113, 128, 148, 246].

Останні два десятиріччя провідні позиції в діагностиці уражень судинної системи головного мозку займають методи ультразвукової діагностики, а саме, ультразвукова доплерографія (УЗД), кольорове дуплексне сканування [73, 113, 128, 148, 244]. З 1974 року методи УЗД швидко розвивалися і вдосконалювались. У 1982 році транскраніальна доплерографія дала новий поштовх розвитку нейроехографії. Транскраніальна кольорова дуплексна ехографія – це нова технічна розробка. Висока просторова роздільна здатність транскраніальної доплерографії робить можливим неінвазивне отримання зображень внутрішньочерепних судин і паренхіматозних структур [73, 87, 99, 113]. Досконалі ультразвукові сканери дозволяють не тільки оцінити стан кровоплину у великих судинах мозку, а й візуалізувати структури головного мозку у В-режимі. В даний час комп'ютерну обробку доплерівського сигналу в реальному режимі часу можна здійснити за допомогою кольорового або енергетичного картування.

Кожен з методів церебральної ангиографії має свої переваги і недоліки, проте метод УЗД у порівнянні з іншими методами має такі переваги:

1. Безпечність для пацієнта. Проведене дослідження не дає побічних ефектів у вигляді променевого навантаження, алергічних реакцій, емоційних реакцій та негативно не відбивається на стані пацієнта.

2. Неінвазивність.

3. Простота застосування.

4. Відсутність будь-яких протипоказань при дослідженні судин.

5. Інформативність для діагностики та подальшого лікування пацієнта. Можливо оцінити гемодинаміку, починаючи з внутрішньоутробного кровоплину по судинах плоду і до стану церебральної гемодинаміки у пацієнта будь-якого віку; кількісно оцінити колатеральний кровоплин як на екстракраніальному, так і на інтракраніальному рівні; визначити стан судин шиї і голови (структуру

стінки, еластичність артерій, вигини і звивистість артерій, стан клапанного апарату тощо); гемодинамічну значущість патогенетичних чинників порушення кровообігу на ранньому етапі; діапазон функціональних можливостей артеріального русла головного мозку. Тобто метод дозволяє отримати достовірну інформацію щодо швидкісних і спектральних характеристик кровоплину в церебральних судинах і, відповідно, щодо стану мозкової гемодинаміки взагалі.

6. Можливість отримати інформацію практично в режимі реального часу з наданням реального зображення судин або показників кровоплину на моніторі приладу при дослідженні на екстракраніальному рівні і віртуальне зображення – при дослідженні на інтракраніальному рівні.

7. Є прямий зв'язок результатів обстеження судин з подальшим вибором методів лікування пацієнта.

8. Фінансова економічність для пацієнта.

Таким чином, методи церебральної ангиографії займають провідні позиції в діагностиці уражень судинної системи головного мозку дитини. Показники, отримані за допомогою УЗД судин шиї та голови, тестів на визначення реактивності судин, є самостійними об'єктивними критеріями діагностики функції або дисфункції мозкового кровообігу і характеризують його резервно-адаптаційні можливості в наявних умовах. Дані, які отримані під час УЗД, дають можливість розробити патогенетичний підхід при судинних захворюваннях у дітей, дозволяють призначити адекватне лікування, яке сприятиме підвищенню адаптаційних можливостей організму (дихальна гімнастика, релаксуючі методики мануальної терапії, аутотренінг, масаж), підібрати судинну терапію в залежності від ураженої ланки (артерії, вени, капіляри) або системи (каротидної, вертебробазилярної), що значно підвищить успіх лікування. Але на сьогодні відсутній єдиний науково-дослідний погляд на нормативні показники МГД у здорових дітей, а також нормативні показники відносно різних їх вікових груп.

1.5. Особливості мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

На сучасному етапі дослідження БА у дітей відсутні систематизовані наукові дослідження з питань МГД як серед вітчизняних, так і серед іноземних авторів. На існуючу наукову прогалину у цьому питанні вказує також відомий науковець L. J. Wong, 2011 р. [214]. Наукові дослідження МГД у дітей, хворих на БА, поодинокі [4, 41, 59, 63, 136]. Дослідження стану ЦНС у дітей, хворих на БА, проводилися на підґрунті електроенцефалографії, реоенцефалографії та УЗД. Так, Є. В. Єрмаковою (2005 р.) проведено комплексне вивчення показників біоелектричної активності головного мозку (за даними електроенцефалографії і реоенцефалографії) і МГД (за даними доплерографії) у хворих на БА дітей з ознаками холодової гіперреактивності дихальних шляхів [41]. У міру зростання тяжкості захворювання виникають і прогресують порушення МГД в басейнах сонних і хребетних артерій, що проявляється зниженням систолічного кровоплину внаслідок підвищення судинного опору та утрудненням венозного відтоку. У даному дослідженні автор робить акцент на дослідженні змін біоелектричної активності ГМ, а особливості МГД щільно пов'язує з холодовою гіперреактивністю дихальних шляхів.

В. Н. Цюрюпа (2007 р.) встановив, що порушення вентиляційної функції легень і МК у хворих на БА призводять до зміни електричної активності головного мозку [136].

Заповнити існуючу наукову прогалину щодо питань вивчення МГД у дітей, хворих на БА, можливо було б за рахунок екстраполяції відповідних даних у дорослих, хворих на БА, але й ці дані поодинокі та розрізнені [104, 107, 130]. Дослідження цього питання проводилося або з використанням застарілих методів, таких як електроенцефалографія та реоенцефалографія, або на підґрунті сучасних методів, з використанням

УЗД, але з вивченням тільки окремих показників МГД, або проведення УЗД судин головного мозку проводилося з іншою, ніж оцінка МГД, метою.

Так, М. О. Папп (2000 р.) вивчав венозний мозковий кровоплин методом УЗД у дорослих хворих на БА в різні періоди захворювання [104]. Виявлено, що у міру зростання тяжкості захворювання посилювалися порушення МГД в басейнах сонних і хребетних артерій, які проявлялися зниженням систолічного кровоплину, підвищенням судинного опору і утрудненням венозного відтоку. Таким чином, результати УЗД свідчили про те, що БА в більшості випадків супроводжується порушенням венозного мозкового кровоплину. Ступінь проявів венозної дисциркуляції (від незначних до непрямих ознак внутрішньочерепної гіпертензії) залежав від тяжкості та стадії БА [108].

Особливості гемодинаміки мозку при бронхіальній астмі у дітей ряд авторів вивчали за умов супутньої неврологічної патології [19, 136]. Так, Є. Ю. Брискіною (2009 р.) була проведена оцінка особливостей перебігу БА у дітей з патологією шийного відділу хребта перинатального генезу з метою дослідження характеру вертебральної патології, вегетативного статусу та церебральних гемодинамічних порушень [19]. Церебральному кровоплину дітей, хворих на БА, на тлі патології шийного відділу хребта притаманні такі особливості, як гемодинамічно значна асиметрія, підвищення резистивного індексу, позитивні ротаційні проби і зниження лінійної швидкості кровоплину в судинах вертебробазиллярного басейну, компенсаторне збільшення перфузії в каротидній системі. Однак питання про те, що первинно визначає специфіку МГД у дітей, хворих на БА, при супутній неврологічній патології: БА чи неврологічна патологія, є відкритим.

Отже доведено, що остеохондроз, нестабільність в хребетно-рухових сегментах, які виявляються у дітей із скомпрометованим інтра- та перинатальним анамнезом, супроводжуються хронічною судинно-

мозковою недостатністю в системі хребетних артерій, циркуляторною гіпоксією із залученням до патологічного процесу стовбурових і гіпоталамічних структур головного мозку, порушенням корково-підкіркових взаємовідносин, дисбалансом у складі регуляторних нейропептидів, і, як наслідок, розвитком дисасоціативних порушень компонентів нейро-імунно-ендокринного комплексу, що, у свою чергу, позначається на тяжкості перебігу БА у дітей [136].

Деякі наукові праці присвячені вивченню проблеми церебральних гемодинамічних порушень при хронічних обструктивних захворюваннях легень, однак багато питань патогенезу, діагностики та лікування порушень МГД при цих захворюваннях залишаються дискусійними, а дані літератури – суперечливими [46, 52, 65]. Відповідно до сучасних уявлень, однією з важливих ланок патогенезу обструктивних захворювань легень є ендотеліальна дисфункція судин церебрального і магістрального басейну, яка характеризується достовірним посиленням і переважанням констрикторної активності артерій, що призводить до неадекватної перфузії головного мозку і, як наслідок, до дисфункції ЦНС в цілому. Особливістю порушення мозкового кровообігу при обструктивних захворюваннях легень є дифузність судинних змін із залученням значних областей головного мозку [65]. Можливо припустити, що при БА також мають місце аналогічні порушення МГД, але науково це припущення не обґрунтовано.

Таким чином, проведений нами огляд науково-дослідної вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить, що вплив порушень функції зовнішнього дихання на функції головного мозку при БА є недостатньо дослідженим. На сьогодні не вивчено вплив диспное, основного клініко-патогенетичного прояву БА, на постачання мозку киснем та не визначено, чи позначається цей вплив на МГД. Отже, особливості МГД у дітей, хворих на БА, їх роль у патогенетичних механізмах розвитку і перебігу БА потребують подальшого поглибленого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота виконана на кафедрі факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету, в алергологічному відділенні комунальної установи «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5» (головний лікар – Токар О. І., завідувач відділення – д.мед.н., проф. Недельська С.М.). Визначення рівня нейропептидів та інтерлейкінів (медіаторів запалення) проводили у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., проф. Абрамов А.В.).

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Дослідження проводили з урахуванням основних положень GCH ICH і принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень з дотриманням етичних принципів і рекомендацій щодо залучення людей як суб'єктів, викладених у Бельмонтській доповіді, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини та законодавства України. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, нездатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, урахування переважання користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктом дослідження.

Наша робота складалась з трьох етапів: 1 етап – відбір пацієнтів для дослідження і формування груп клінічного спостереження; 2 етап - дослідження і спостереження відібраних пацієнтів; 3 етап - узагальнення та аналіз зібраного матеріалу.

1 етап – відбір пацієнтів для дослідження і формування груп клінічного спостереження, тобто скринінг та рандомізація груп.

Відбір пацієнтів здійснювався серед хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні КУ міської багатoproфільної дитячої лікарні № 5 м. Запоріжжя і мали встановлений діагноз БА. Відбір пацієнтів починався зі збору анамнезу, у т.ч. алергологічного та неврологічного.

Критерії включення у дослідження:

- встановлений діагноз БА згідно з критеріями міжнародного педіатричного консенсусу з бронхіальної астми GINA (2012 р.) та згідно з наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 "Бронхіальна астма. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги" [18, 90, 108, 200, 202];
- відсутність в анамнезі неврологічної патології. Для дослідження відбиралися діти, які не мали в анамнезі ознак органічного ураження ЦНС та осередкової патології головного мозку (за даними неврологічного обстеження);
- вік пацієнтів 10-17 років;
- згода пацієнта та його батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- неврологічна патологія в анамнезі або виявлена неврологічна патологія запального чи нейродегенеративного генезу при первинному клінічному огляді дитини;
- гостре інфекційне захворювання;
- важка супутня соматична патологія, вроджені або набуті вади серця;
- злякисні пухлини;
- відсутність комплаєнсу з боку батьків та/або пацієнтів (небажання відвідувати повторні обстеження, відмова або некоректне заповнення анкет тощо);
- відмова батьків та/або дітей від подальшої участі у дослідженні.

Проведено аналіз 205 історій хвороб. При роботі з первинною документацією, під час бесіди з батьками і дітьми, при першому огляді та обстеженні пацієнтів ми звертали прицільну увагу на наявність органічної неврологічної патології, структурних змін з боку магістральних судин шиї і голови під час доплерографічного дослідження, які могли б у подальшому негативно позначитись на достовірності отриманих результатів.

2 етап дослідження – поглиблене лабораторне та інструментальне дослідження і спостереження відібраних пацієнтів у кількості 101 особи.

Дослідження та спостереження відібраних пацієнтів здійснювалось двічі: первинне та повторне, через три місяці.

Первинне обстеження відібраних хворих включало загальноклінічне, у т.ч. загальноневрологічне, імунологічне (ІФА в сироватці крові концентрації нейропептидів субстанції Р (subst. Р) і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) та інтерлейкіну-5), інструментальне дослідження функції зовнішнього дихання, призначення чи/або корекція базисної терапії за потреби. Батьки і пацієнти підписували згоду на участь у дослідженні, знайомились з результатами дослідження. Первинне обстеження доповнювалось проведенням доплерографічного обстеження магістральних судин голови та шиї з функціональними навантажувальними тестами, проведенням медико-психологічного тестування із заповненням відповідних анкет.

Повторно, через три місяці після проведеного лікування, проводився огляд хворого, оцінювалися динаміка скарг пацієнта, зміни в об'єктивному статусі, корекція (за потребою) базисної терапії. Вищеперелічені інструментальні, імунологічні та медико-психологічні обстеження проводилися повторно в повному обсязі.

3 етап дослідження – узагальнення та аналіз зібраного матеріалу.

Гендерно-вікова характеристика обстежених пацієнтів. У період з 2013 по 2015 рр. під нашим спостереженням знаходилися 101 пацієнт у віці від 10 до 17 років з підтвердженим, згідно із загальноприйнятими протоколами,

діагнозом БА і 30 здорових дітей, які склали контрольну групу. Розподіл дітей за віком у групах спостереження наведено у табл. 2.1. Середній вік хворих дітей склав $13,0 \pm 2,3$ років, а здорових дітей (контрольної групи) – $12,9 \pm 2,2$ років. У дослідженні брали участь 101 хворий, серед них – 71 (71,0%) хлопчиків та 30 (29,0%) – дівчаток. Серед обстежених дітей контрольної групи було 17 (57,0%) хлопчиків та 13 (43,0%) – дівчаток. Наш відбір груп спостереження за статевим розподілом хворих з превалюванням хлопчиків відповідав науковим дослідженням, які вказують, що дебют БА у віці до 14 років майже у 2 рази вищий у хлопців, ніж у дівчат [12, 18, 31, 89].

Таблиця 2.1

Розподіл дітей за віком у групах клінічного спостереження

Вік (роки)	10-11		12-13		14-15		16-17	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Хворі на БА діти	31	31,0	32	33,0	17	17,0	21	21,0
Здорові діти	10	33,0	7	24,0	9	30,0	4	13,0

Хлопчики склали більшу частину в групах дослідження: ми намагалися, щоб результати нашого дослідження за статевим розподілом хворих відповідали літературним даним, епідеміологічній ситуації в Запорізькому регіоні та результатам досліджень кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету. Таким чином, статистична обробка даних свідчить про репрезентативність вибірки щодо гендерних та вікових показників, тобто сформовані групи хворих характеризувалися однорідністю вихідних даних. На момент нашого дослідження стартова терапія в усіх групах хворих відповідала ступеню тяжкості БА. Для невідкладної допомоги при наявності гострих симптомів БА використовували β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол 100 мкг) у вікових дозах відповідно до потреби та з урахуванням протипоказань.

Для всебічного аналізу особливостей МГД при різних варіантах перебігу та тривалості захворювання діти були розподілені на такі групи:

1. Залежно від ступеня контролю БА:

- неконтрольований перебіг БА – 36 осіб: хлопчики – 24 особи, дівчата – 12 осіб;
- частково контрольований перебіг БА - 29 осіб: хлопчики – 20 осіб, дівчата – 9 осіб;
- контрольований перебіг БА – 36 осіб: хлопчики – 27 осіб, дівчата – 9 осіб.

2. Залежно від періоду (загострення або ремісія) та тривалості захворювання БА:

- період загострення БА – 54 особи, серед яких з тривалістю хвороби до 5 років 18 осіб (хлопчики – 9 осіб, дівчата – 9 осіб); з тривалістю хвороби понад 5 років – 36 осіб (хлопчики – 29 осіб, дівчата – 7 осіб);
- період ремісії БА - 47 осіб, серед яких з тривалістю хвороби до 5 років 17 осіб (хлопчики – 9 осіб, дівчата – 8 осіб); з тривалістю хвороби понад 5 років – 30 осіб (хлопчики – 24 особи, дівчата – 6 осіб).

3. Для визначення активності запалення і проведення ІФА на вміст інтерлейкіну-5 і нейропептидів у сироватці крові у період загострення симптомів БА та в період досягнення контролю над захворюванням було відібрано групу хворих дітей у складі 34 осіб (хлопчиків – 23, дівчаток – 11) та 20 здорових дітей (хлопчиків – 11, дівчаток – 9).

4. Залежно від базисних медикаментозних препаратів, які призначали для досягнення контролю над перебігом БА:

- діти (n=26), які отримували інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) у дозі, еквівалентній до 800 мкг на добу по бекламетазону, за умови середнього та середньоважкого перебігу БА, та понад 800 мкг на добу – при важкому перебігу захворювання (хлопчиків – 18, дівчаток – 8);
- діти (n=5), які отримували антилейкотрієнові препарати (АлТП), – монтелукаст у вікових дозах (хлопчиків – 4, дівчаток – 1);

– діти (n=11), які отримували ІГКС та АлТП – комбіноване лікування (хлопчиків – 7, дівчаток – 4).

Групою порівняння стали діти, які знаходились 1 рік і більше у стані стійкої ремісії і не приймали жодних медикаментозних препаратів з приводу БА – 15 осіб (хлопчиків – 11, дівчаток – 4).

Клінічна характеристика хворих. Під час клінічного огляду ми звертали увагу на здуття грудної клітки, наявність диспное експіраторного характеру, подовження видиху та наявність характерних свистячих хрипів.

Легкий перебіг БА діагностували за умов присутності загострення хвороби не частіше одного разу на місяць, яке не порушує самопочуття та активність хворих. Добові коливання пікової швидкості видиху (ПШВ) у таких хворих складали не більше 20%. Серед дітей, хворих на БА, які перебували під нашим спостереженням, легкий перебіг БА було діагностовано у 20 (19,8 %) осіб, серед яких було 15 хлопчиків і 5 дівчаток.

Середній ступінь важкості БА встановлювали у випадку присутності у дитини 3-4 нападів ядухи на місяць і частіше, що тривали до 6-ти годин і знімалися прийомом інгаляційних та системних бронхолітиків, а нерідко – системних глюкокортикостероїдів, які могли використовуватися для доведеного введення і курсом 3-5 днів. Середній ступінь важкості БА було діагностовано у 51 (50,5 %) дитини, хворої на БА, серед яких було 37 хлопчиків та 14 дівчаток.

Хворі із середньоважким перебігом БА не відставали у розвитку, і в період між нападами у них не було помічено змін з боку органів дихання і серцево-судинної системи, але спостерігалися зниження величини ПШВ у спокійному стані до 80-60% від вікової норми та добові коливання ПШВ у межах 20-30%. Загальна кількість хворих із середньоважким перебігом БА становила 18 (17,8 %) осіб, серед яких було 10 хлопчиків та 8 дівчаток.

Хворі, у яких напади ядухи виникали один раз на тиждень і частіше, величина ПШВ протягом дня коливалася більше ніж на 30%, а ПШВ у стані спокою складала менше 60% від вікової норми, в лікуванні яких була

необхідність застосування великих доз системних кортикостероїдів у зв'язку з неефективністю β_2 -адреноміметиків, відносилися до групи з тяжким перебігом БА. Ці діти мали порушення функції органів дихання в періоди між нападами. Під нашим наглядом перебувало 12 (11,9 %) дітей з тяжким перебігом БА, серед яких 9 хлопчиків і 3 дівчаток.

Отже, у нашому дослідженні переважали діти із клінічними проявами середнього та середньоважкого перебігу БА, вони становили 68,3 % (69 осіб) від усіх дітей, хворих на БА.

Окрім того, на кожному огляді хворого ми пропонували заповнити астма-контроль-тест для визначення якості контролю перебігу захворювання. Тест взято з власності Qualita Metric Incorporated (2002 рік). Тест складався з 3 запитань для батьків і 4 запитань для хворих дітей. Результат астма-контроль-тесту понад 25 балів свідчив про повний контроль, 20-24 бали – добрий контроль над симптомами астми, менше ніж 20 балів – про недостатній контроль та необхідність корекції базисної терапії.

При вивченні структури супутньої патології у 31 (30,7%) дитини з БА виявлялися інфекційно-запальні та алергічні захворювання ЛОР-органів. Діагноз алергічного риніту встановлений у 12 (12,0%) дітей, риносинуситу – у 4 (4,0%), хронічного тонзиліту – у 10 (10%), хронічного аденоїдиту – у 5 (5,0%). Необхідно наголосити, що вищезазначені захворювання не тільки відіграють велику роль у розвитку БА, але й впливають на її перебіг. Загострення тонзиліту, синуситу нерідко провокує виникнення нападів ядухи, створює умови для виникнення і персистування явищ гіпоксії у структурах головного мозку.

Згідно з концепцією «united airways, one way-one disease» [91], на момент обстеження ми також визначали певний відсоток хворих дітей, у яких БА поєднувалась з алергічним ринітом, а саме у 13 осіб (12,9%). Серед іншої супутньої алергопатології у 12 (11,9%) обстежених дітей спостерігався атопічний дерматит, 29 (29,3%) пацієнтів страждали на

харчову алергію, 18 (17,8%) - на інсектну, у 14 (13,9%) хворих відмічалася алергія на ліки.

Значно рідше зустрічалися такі супутні стани та захворювання, як захворювання шлунково-кишкового тракту, а саме: хронічний гастрит, гастродуоденіт; функціональні порушення жовчного міхура і жовчних шляхів – у 8 дітей (7,8%), різноманітні гельмінтози і паразитарні інвазії – у 3 (2,9%), пролапс мітрального клапана 1-2 ступеня – у 18 (17,8%) та малі аномалії розвитку серця у вигляді додаткової хорди лівого шлуночка – у 23 (22,8%), ожиріння аліментарно-конституційного генезу – у 1(0,9%) дитини. Серед пацієнтів, які увійшли до нашого дослідження, інших патологічних станів не визначено.

В дослідженні ми приділяли велику увагу анамнестичним даним, а саме алергологічному та неврологічному анамнезу, дитини, хворої на БА, з точки зору наявності факторів ризику розвитку БА та майбутніх можливих цереброваскулярних порушень. При опрацюванні первинної документації, бесідах з хворими та їх батьками звертали увагу на такі питання:

– сімейний анамнез (наявності в родині дитини родичів з установленим діагнозом БА, полінозу, атопічного дерматиту, харчової та алергії до медичних препаратів);

- дані перинатального анамнезу;
- вік дебюту та загальної тривалості захворювання;
- провокуючі чинники захворювання та частоту сезонних проявів;
- умови проживання дитини;
- наявність хатніх тварин;
- частота прибирання в будинку;
- паління батьків та близьких родичів.

Звертали увагу на особливості перинатального анамнезу, у т.ч. патологічний перебіг вагітності, патологію періоду новонародженості тощо. Отже, у 60 (59,4%) дітей батьки або найближчі родичі страждали, принаймні, на один із проявів алергічних захворювань. У 19 (18,8%) дітей,

що знаходились під нашим спостереженням, був обтяжений перинатальний анамнез, але на початок дослідження діти не пред'являли скарг неврологічного характеру і при загальному неврологічному дослідженні не виявлено проявів неврологічної патології (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Дані сімейного та перинатального анамнезу дітей, хворих на БА

Показник	Всього 101 дитина
Сімейний алергологічний анамнез	
Не обтяжений	26 (25,7%)
Обтяжений по лінії матері	37 (36,6%)
Обтяжений по лінії батька	22 (21,8%)
Перинатальний анамнез	
Патологічний перебіг вагітності (ГРВІ у матері в період вагітності, пізні гестози, загроза переривання вагітності, хронічна екстрагенітальна патологія матері)	32 (31,8%)
Патологія періоду новонародженості (неонатальна жовтяниця, недоношеність, хвороби пупкової ранки)	34 (33,9%)
Відсутність грудного вигодовування	5 (4,9%)
Диспансерне спостереження дитячим неврологом у віці до 1 року	23 (22,9%)
Наявність в анамнезі у дитини скарг «неврологічного» характеру (головний біль, запаморочення, судоми, розлади сну, метеозалежність тощо)	18 (17,8%)
Атопічний дерматит на першому році життя	50 (49,5%)
Алергічні реакції на лікарські препарати	15 (14,7%)

Для поглибленого дослідження сімейного, побутового анамнезу була розроблена карта, яка складалась із питань для батьків [додаток А]. Перед початком дослідження батьки відповідали на ці питання.

Згідно з результатами проведеного аналізу відповідей, несприятливі житлово-побутові умови виявлені у 24 (23,8%) хворих, у інших дітей умови проживання були добрими та задовільними, 22 (21,7%) дітей були з неповних сімей. У 26 (25,7%) дітей, не зважаючи на наявність алергічних захворювань, постіль була повністю або частково пір'яною. У житлових приміщеннях 18 (17,8%) пацієнтів, за даними анкетування, були присутні ознаки цвілі та/або відчувався запах вологості (суб'єктивно). Нерідко ми зіштовхувалися з дефектами догляду, відсутністю прагнення до загартовування та мінімального дозованого фізичного навантаження дитини, гіперопікою з боку батьків, що сприяло схильності їх дітей до виникнення психо-емоційних розладів і розвитку у них серцево-судинних ускладнень. Особливу роль у розвитку проявів не лише захворювань дихальних шляхів, а й серцево-судинної патології у дітей, відіграє тютюнопаління. Тютюновий дим послаблює захисні функції слизової оболонки дихальних шляхів, сприяє більш легкому проникненню алергенів, має іритантну дію. Наш аналіз проілюстрував, що 7 (6,9%) дітей є пасивними курцями, тобто їх батьки палять у кімнаті, а 6 (5,9%) дітей самі зізналися у палінні. Отже, можливо констатувати, що батьки хворих на БА дітей часто недооцінювали їх стан здоров'я.

2.2. Методи дослідження

Метод доплерографії та параметри доплерограм. Для оцінки стану структур головного мозку, мозкового кровообігу та його ауторегуляції застосовували ультразвукову доплерографію (УЗД), кольорове дуплексне сканування магістральних судин голови та ший. Дослідження проводилось на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого (частота 2-5 МГц) та лінійного (частота 6-12 МГц) датчиків з можливістю кольорового та енергетичного доплерівського картування.

Для виключення впливу ряду чинників, таких як додаткова зміна артеріального і лікворного тиску, використовували стандартне положення пацієнта: хворий лежить нерухомо на спині, з 15° нахилом вліво для попередження розвитку синдрому аортокавальної компресії, без подушки, голова розташована прямо, очі закриті.

Дослідження стану магістральних судин відбувалось на рівні внутрішніх сонних (ВСА) та хребетних артерій (ХрА) як найбільш вагомих щодо першої ланки впливу на регулювання стану мозкової гемодинаміки (МГД). Для оцінки стану інтракраніальної МГД ми вивчали стан середньомозкових артерій (СМА) та гемодинамічні показники венозної системи у руслах вен Розенталя за стандартною методикою [73, 113].

Дослідження та оцінка стану МГД як дорослого, так і дитини базується на інформації щодо таких основних характеристик кровоплину, як швидкість (об'ємна та лінійна), стан периферичного судинного опору, реактивність судин [73, 113]. Ультразвукова доплерографія і дуплексне сканування магістральних судин головного мозку дітей, хворих на БА, проводилось нами з розрахунком екстракраніальних показників МГД: лінійної швидкості кровоплину (V_{max}) та об'ємної швидкості кровоплину (FV) по правій та лівій ВСА, переднього об'ємного мозкового кровоплину (Anterior FV), загального об'ємного мозкового кровоплину (eFV), коефіцієнта асиметрії (АК) по ВСА, аналізу гемодинамічних показників по правій та лівій ХрА (питомої ваги Posterior FV у загальному ОМК); з розрахунком інтракраніальних показників: лінійної швидкості кровоплину (V_{max}) по правій та лівій СМА, показників пульсативного індексу (PI) та індексу резистивності (IR), коефіцієнта асиметрії (АК) V_{max} по СМА), максимальної лінійної швидкості кровоплину (V_{max}) по вені Розенталя, оцінювали явища ангіоспазму у руслі СМА за даними індексу Ліндегарда. Проводився аналіз ауторегуляції мозкової гемодинаміки за результатами проби з гіперкапнічним навантаженням та розрахунком коефіцієнта

реактивності на гіперкапнічне навантаження (Kp^+) [73, 113]. Вимірювалися діаметри правих та лівих ВСА, ХрА.

Вивчення кровообігу в басейнах вертебральних артерій (ХрА) проводили за такими етапами: після обробки спектрограм не менш ніж у 3 кардіоциклах розраховували об'ємну (FV) та лінійну (V_{max}) швидкості кровоплину. Передній об'ємний мозковий кровоплин (Anterior FV) розраховували як суму FV по правій та лівій ВСА; задній об'ємний мозковий кровоплин (Posterior FV) – як суму FV по правій та лівій ХрА. Загальний ОМК (eFV) розраховували шляхом складання об'ємних швидкостей Anterior та Posterior. Показники периферичного опору судин (індекс резистивності - IR, пульсативний індекс – PI) розраховували за загальновідомою формулою [73, 113].

Функціональні навантажувальні тести та їх показники. Окрім запису доплерограми в стані спокою хворого, додатково було проведено проби з визначенням коефіцієнта реактивності (КР) при функціональних тестах з гіперкапнічним (Kp^+) і гіпокапнічним (Kp^-) навантаженням. Всім дітям проводили доплерографію судин головного мозку, згідно із загальноприйнятою методикою в спокої та з функціональними навантажувальними пробами, які змінюють газовий склад крові [73, 113].

Дослідження здійснювалося в горизонтальному положенні дитини після 15-хвилинного відпочинку. Визначалися показники кровоплину у СМА. Низька варіабельність розташування, менша глибина і кут інсонації СМА щодо інших артерій роблять її найбільш зручною для скринінгових досліджень у дітей. У досліджуваних артеріях вимірювалися такі гемодинамічні показники: пікова систолічна лінійна швидкість кровоплину (V_{max}) в стані спокою, після гіперкапнічного (довільна затримка дихання на 30-40 с) та гіпокапнічного навантаження (спонтанна гіпервентиляція протягом 40-60 с). Згідно із загальноприйнятими методиками розраховували індекси реактивності на гіпокапнічне та гіперкапнічне навантаження: коефіцієнти реактивності (Kp^+ і Kp^-); індекси периферичного

опору (пульсативний індекс Gosling – PI, індекс резистентності Pourcelot – IR) [73, 113]. Для виключення можливих побічних реакцій при проведенні проб у дітей (запаморочення, відчуття нестачі повітря, миготіння «мушок перед очима» та ін.) і, як наслідок, інформаційних спотворень доплерівських результатів, оцінка гемодинамічних показників на гіперкапнічне навантаження проводилась при локації правої СМА, на гіпокапнічне навантаження – лоціювали ліву СМА.

В якості тест-впливу на гіпокапнію використовували пробу з гіпервентиляцією: дітей просили глибоко і часто дихати, поки кровоплин у СМА не знизиться до утворення «плато», і фіксували цей показник – V (-). Зниження напруги вуглекислого газу в крові обумовлює вазоконстрикцію капілярної судинної мережі, підвищення циркуляторного опору та зниження об'ємного кровоплину.

Тест-вплив на гіперкапнію – проба із затримкою дихання: хворий затримує дихання без попереднього глибокого вдиху наскільки це можливо, але не менше ніж на 30 с, після чого фіксували V (+) – максимальне значення швидкості кровоплину відразу після першого вдиху.

Гіперкапнічні тести дозволяють оцінити вазодилататорний резерв резистивних судин за рахунок того, що в судинному басейні знижується циркуляторний опір, зростають об'ємний кровоплин і лінійна швидкість кровоплину. Гіперкапнічне навантаження, впливаючи переважно на метаболічний механізм ауторегуляції, призводить в нормі до дилатації в основному дрібних артерій мозку, падіння периферичного опору і, отже, до збільшення лінійної швидкості кровоплину. Фізіологічний сенс цієї проби полягає в тому, що задовільна реактивність судин відносно гіперкапнії свідчить про наявність потенційних можливостей церебрального судинного русла.

Методи дослідження функції зовнішнього дихання. Основні методи оцінки ФЗД – спірометрія і пневмотахометрія [7, 131].

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) здійснювали методом спірометрії, проводячи вимірювання об'ємних і швидкісних показників дихання з використанням комп'ютерного комплексу «Пульмовінд» зав. № 07508108 (м. Київ). При проведенні спірометрії оцінювалися такі показники:

ЖЄЛ – життєва ємність легенів. Оцінювалася як різниця між об'ємами повітря в легенях при повному вдиху і повному видиху;

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень - максимальний об'єм повітря, який хворий може форсовано видихнути після максимально глибокого вдиху. Визначалася з різниці між об'ємами повітря в легенях в точках початку і кінця маневру форсованого видиху;

ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду маневру форсованого видиху;

Індекс Тіффно – відношення ОФВ1/ЖЄЛ, виражене у відсотках, є чутливий індекс наявності або відсутності погіршення прохідності дихальних шляхів. У нормі повинен становити 80% і вище;

ПОШ – пікова об'ємна швидкість видиху - максимальний потік, який досягається у процесі видиху;

ПОШ25% – об'ємна швидкість видиху 25% форсованої ФЖЄЛ;

ПОШ50% – об'ємна швидкість видиху 50% форсованої ФЖЄЛ;

ПОШ75% – об'ємна швидкість видиху 75% форсованої ФЖЄЛ.

Підготовка до проведення спірометрії включала такі етапи:

1. Перевірка умов навколишнього середовища (температура в приміщенні, вологість, атмосферний тиск) та внесення цих даних в спірометр.

2. Калібрування спірометра - калібрування датчика відбувається за допомогою спеціального шприца стандартної ємності в 1л.

3. Внесення паспортних даних пацієнта з обов'язковим зазначенням віку, статі, зросту, ваги, згідно з якими визначаються належні величини для кожного конкретного пацієнта.

4. Пояснення пацієнту процедури, дихальних маневрів.

5. Опитування пацієнта, чи правильно він зрозумів необхідні дії і наскільки він готовий чітко виконувати команди лікаря.

Спірометрію ми проводили за стандартною методикою [7, 131].

З метою проведення бронхолітичного тесту пацієнтові проводилась інгаляція сальбутамола (200 мкг) і пропонувалось відпочити протягом 20 хвилин, після чого проводилась повторна спірографія з обов'язковим проведенням всіх необхідних маневрів. Оцінка результатів бронхолітичного тесту здійснювалась за приростом показників ОФВ1 та/або ФЖЄЛ. У випадку, коли він складав більш ніж 12% (або 200мл) від відповідного віку та розвитку дитини (або початкового рівня), то вважався позитивним. Позитивний тест із бронхолітиком вказував на зворотність обструкції і підтверджував діагноз астми, а також прогнозував задовільну відповідь на інгаляційні кортикостероїди (ІГКС).

Маневри пацієнти повторювали до одержання трьох достовірних результатів (різниця показників ОФВ1 не більше 12%).

Перед і під час проведення спірографії ми перевіряли дотримання ряду умов:

– відсутність артефактів: кашель (особливо протягом першої секунди форсованого видиху), змикання голосових зв'язок, передчасне завершення дихального маневру або його переривання, проведення дихального маневру не на максимальному рівні, витік повітря, закупорка загубника, наявність додаткових дихальних маневрів;

– відсутність зворотної екстраполяції (тривалої затримки на висоті максимального вдиху перед форсованим видихом більше 80 мс);

– тривалість форсованого видиху не менше 6 сек або досягнення фази плато на видиху.

Пацієнти протягом не менше 15 хвилин до проведення тесту знаходилися в стані спокою. Діти виконували спірометричні проби при спокійному диханні, при форсованих вдиху і видиху, у першій половині

дня, обов'язково не раніше 2-3 годин після останнього прийому їжі. За 6 годин до обстеження хворий на БА не приймав β_2 -агоністи короткої дії. Дослідження проводилося в положенні сидячи. Передбачалася можливість проведення заходів невідкладної медичної допомоги, якщо під час процедури хворому стане погано.

Дані оброблялися на персональному комп'ютері з адаптованим програмним забезпеченням. Отримані нами показники спірометрії використовували як допоміжні функціональні критерії для визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання (оцінювалися перед початком лікування, після курсу терапії або за потребою) згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги», затвердженим наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 [18], а саме:

– діагноз «інтермітуюча бронхіальна астма, ступінь 1» встановлювався, якщо реєструвалися нормальні значення показників ФЗД між загостреннями, ОФВ або ПОШВ $\geq 80\%$ від належної величини, добові коливання ПОШВ або ОФВ $< 20\%$;

– діагноз «легка персистуюча бронхіальна астма, ступінь 2» встановлювався, якщо ОФВ або ПОШВ $\geq 80\%$ від належної величини, добові коливання ПОШВ або ОФВ - 20-30%;

– діагноз «середньоважка персистуюча бронхіальна астма, ступінь 3» встановлювався, якщо ОФВ або ПОШВ в межах 60-80% від належної величини, добові коливання ПОШВ або ОФВ $> 30\%$;

– діагноз «важка персистуюча бронхіальна астма, ступінь 4», якщо ОФВ або ПОШВ $< 60\%$ від належної величини, добові коливання ПОШВ або ОФВ $> 30\%$.

Метод імуноферментного аналізу. Визначення імунологічних маркерів проводили у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (завідувач – д.мед.н., проф. Абрамов А. В.) при безпосередній участі дисертанта. Рівні нейропептидів субстанції Р

(subst. P) і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) у сироватці крові досліджувалися з використанням діагностичних тест-наборів BGM Diagnostic, Австрія. Рівень у сироватці крові IL-5 – з використанням діагностичного тест-набору Bender MedSystems GmbH, Австрія.

Для реалізації поставленого завдання та визначення вмісту в сироватці крові вказаних медіаторів запалення ми двічі обстежили 34 дітей, хворих на БА, віком 10-17 років (n = 34). Перше дослідження проводилося у стадії неконтрольованого перебігу БА, друге – через три місяці, тобто після проведеного протизапального лікування і досягнення контролю над захворюванням.

Групою контролю були здорові діти (n = 20), репрезентативні групи хворих на БА щодо гендерно-вікового складу. Здорові діти обстежені на вміст у сироватці крові нейропептидів subst. P, VIP та IL-5 одноразово. Проведення ІФА здійснювалось згідно із загальноприйнятою методикою.

Медико-психологічне тестування. З метою дослідження впливу порушень МГД на когнітивні функції дітей, хворих на БА, нами проведено медико-психологічне тестування з використанням коректурної проби Бурдона (тесту Бурдона).

За допомогою цього тесту ми визначали продуктивність, концентрацію та стійкість уваги. Обстеження проводилось за допомогою спеціальних бланків з рядками розташованих у випадковому порядку букв. Дитина переглядала бланк та рядок за рядком викреслювала певні букви (або знаки) протягом 150 секунд, впродовж цього часу п'ять разів поспіль (кожні 30 секунд) вона отримувала команду – «стоп» і «починай». Дитина на бланку робила відмітки (вертикальні рисочки) одночасно із отриманими командами. Результати проби оцінювалися за кількістю переглянутих знаків та за кількістю незакреслених знаків.

Обробка результатів:

1. Підраховували кількість знаків, переглянутих дитиною за 150 секунд, що характеризувало продуктивність уваги.

2. Підраховували кількість помилок, зроблених дитиною за 150 секунд, що характеризувало концентрацію уваги.

3. Розраховували показник S , який характеризував стійкість уваги. Показник S – це загальний показник рівня розвитку у дитини одночасно двох якостей уваги: продуктивності та концентрації. Він віддзеркалював вплив тривалої роботи на концентрацію уваги. Цей показник розраховувався за загально прийнятою формулою [109, 121].

Через відсутність нормативних величин трьох указаних показників (продуктивності, концентрації та стійкості уваги), їх аналіз здійснювався шляхом порівняння із аналогічними показниками здорових дітей (групи контролю), а також в залежності від ступеня контролю, тривалості БА та за результатами проведеного лікування БА.

2.3. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакету прикладних програм «Statistika for Windows 6.0» (StatSoft Inc. № AXXR71D833214FAN5). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для нормально розподілених показників (лінійні та об'ємні швидкості кровотоку, показники функції зовнішнього дихання тощо) кількісні ознаки представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка середньої величини. При аналізі вибірок, що не відповідають законам нормального Гаусівського розподілу (показники групи дітей, які отримували антилейкотрієнові засоби), описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q_{25} - Q_{75}). При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою парного t -критерія Ст'юдента для незалежних та залежних вибірок. При нерівномірності розподілу використовували непараметричні критерії: U -критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій

Вілкоксона для залежних вибірок. Для оцінки взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції (r) Пірсона при нормальному розподілі та Спірмена при розподілі, відмінному від нормального. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСТРАКРАНІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

3.1. Загальні показники екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

Початкова стадія ремоделювання церебральної судинної траси на рівні першої ефекторної ланки ауторегуляції виникає у великих артеріях м'язового типу, до яких відносять магістральні артерії голови та шиї, саме тому показники екстракраніальної ГД (ЕГД) ми оцінювали на прикладі внутрішніх сонних (ВСА) та хребетних артерій (ХрА) як найбільш вагомих щодо першої ланки впливу регулювання стану МГД. Загальні показники ЕГД у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю БА надані в табл. 3.1.

Аналіз даних табл. 3.1 свідчить, що лінійна швидкість кровоплину (V_{max}) по правій ВСА була статистично нижчою на 8,5% у дітей, хворих на БА, ніж у здорових ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток гіпоперфузії, проте це явище не вплинуло на об'ємну швидкість кровотоку (FV) по цій артерії. У дітей з БА виявлено зниження FV до $434,50 \pm 13,51$ мл/хв у порівнянні з аналогічним показником – $471,77 \pm 28,58$ мл/хв у здорових, але ці відмінності не були статистично значущими. Можливо, це пояснюється компенсаторним перманентним станом ауторегуляції МГД, який попереджує передчасне виникнення гіпоксичного ураження мозку у дітей, хворих на БА.

Гемодинамічно значущих відмінностей по лівій ВСА (V_{max} , FV , IR) між хворими та здоровими дітьми не отримано. Як у здорових, так і у дітей з БА значна питома вага припадає на передній об'ємний мозковий кровотік (Anterior FV), тобто на обидві ВСА: від 67,8 % до 74,4 % від загального об'ємного мозкового кровотоку (eFV) відповідно.

Показники екстракраніальної гемодинаміки (M±m)

Показник мозкової гемодинаміки	Хворі на БА діти (n=101)	Здорові діти (n=30)	Вірогідність відмінності (p)
ВСА права			
V max, см/с	91,45 ± 4,60	100,00 ± 3,41*	<0,05
FV, мл/хв	434,50 ± 13,51	471,77 ± 28,58	>0,05
IR	0,61 ± 0,09	0,59 ± 0,07	>0,05
ВСА ліва			
V max, см/с	94,77 ± 4,83	99,78 ± 4,80	>0,05
FV, мл/хв	466,6 ± 12,19	512,42 ± 12,22	>0,05
IR	0,59 ± 0,08	0,59 ± 0,07	>0,05
Anterior FV, мл/хв	910,64 ± 16,92	934,00 ± 53,79	>0,05
Anterior FV від ЗМК, %	74,4	67,8	>0,05
АК ВСА, %	19,04 ± 3,65	12,33 ± 2,55*	<0,05
ХрА права			
FV, мл/хв	153,35 ± 6,31	198,46 ± 9,53*	<0,05
ХрА ліва			
FV, мл/хв	170,29 ± 6,47	220,58 ± 9,0*	<0,05
Posterior FV, мл/хв	323,64 ± 10,07	412,32 ± 32,80*	<0,01
Posterior FV від ЗМК, %	25,6	32,2	>0,05
eFV, мл/хв	1258,82 ± 18,80	1301,36 ± 19,90	>0,05

Примітка. * – відмінності вірогідні (p<0,05).

Важливим показником мозкової гемодинаміки є коефіцієнт асиметрії (АК) Vmax. Згідно з результатами нашого дослідження, АК по ВСА у

дітей групи контролю склала $12,33 \pm 2,55$ %, тоді як АК по ВСА у дітей, хворих на БА, – $19,04 \pm 3,65$ % ($p < 0,05$), тобто цей показник у дітей з БА був вірогідно вищим на 54,4%, ніж у здорових. Ми визначили діаметри правої та лівої ВСА у здорових дітей (відповідно $4,05 \pm 0,13$ мм і $4,10 \pm 0,11$ мм) та у хворих з неконтрольованим перебігом БА (відповідно $4,25 \pm 0,11$ мм і $4,17 \pm 0,08$ мм), а також в періоді контролю ($4,08 \pm 0,10$ мм і $4,21 \pm 0,10$ мм відповідно). Наведені дані не визначають вірогідної різниці діаметрів ВСА у даних контингентів дітей, тому наявність та вплив такої різниці на АК по ВСА можна виключити, а вірогідно вище значення АК по ВСА у дітей, хворих на БА, можливо пояснити розвитком доклінічних проявів ангіодистонії.

Аналіз гемодинамічних показників по правій та лівій ХрА свідчив про те, що FV по даних судинах у дітей, хворих на БА, був нижче, ніж у здорових: по правій ХрА відповідно $153,35 \pm 6,31$ мл/хв проти $198,46 \pm 9,53$ мл/хв ($p < 0,05$); по лівій ХрА – $170,29 \pm 6,47$ мл/хв проти $220,58 \pm 9,00$ мл/хв ($p < 0,05$). Ізольоване зниження показників об'ємного кровотоку по ХрА визначає статистично значуще зниження на 21,5% Posterior FV – з $412,32 \pm 32,80$ мл/хв у здорових проти $323,64 \pm 10,07$ мл/хв у дітей, хворих на БА ($p < 0,05$). А також має місце зменшення питомої ваги Posterior FV у загальному ОМК, що дорівнює $25,6 \pm 3,1$ % у дітей, хворих на бронхіальну астму, проти $32,2 \pm 4,3$ % у здорових. Зниження FV по обох ХрА, Posterior FV, питомої ваги Posterior FV у загальному ОМК у дітей, хворих на БА, свідчить про гемодинамічні порушення за ішемічним типом (гіперперфузію) у басейнах обох ХрА, тобто у вертебробазиллярній зоні.

Показник eFV у дітей з БА ($1258,82 \pm 18,80$ мл/хв) нижче, ніж у дітей групи контролю ($1301,36 \pm 19,90$ мл/хв), але це зниження не було статистично значущим. Тобто гемодинамічні порушення у вертебробазиллярному басейні у дітей, хворих на БА, в цілому не вплинули на стан eFV.

Таким чином, коефіцієнт асиметрії (АК) V_{\max} по ВСА у дітей, хворих на БА, був статистично вищим на 54,4% ($p < 0,05$), ніж у дітей групи контролю, а (V_{\max}) по правій ВСА була статистично нижчою на 8,5% ($p < 0,05$), що можливо пояснити розвитком гіперперфузії і доклінічних проявів ангіодистонії у хворих дітей. Також у дітей основної групи зниження показників «заднього» об'ємного мозкового кровообігу (Posterior FV) на 21,6% ($p < 0,05$) свідчить про розвиток регіонарної гіперперфузії у вертебробазиллярній зоні.

3.2. Гендерні особливості показників екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

Гемодинамічно значущих особливостей кровотоку по лівій ВСА не встановлено, тому аналіз гендерних особливостей МГД ми проводили на прикладі правої ВСА. Також важливо зауважити, що вірогідних відмінностей показників ЕГД у дітей з частково контрольованим перебігом БА не встановлено, тому ми проаналізували гендерні відмінності показників ЕГД у дітей, хворих на БА, з неконтрольованим та контрольованим перебігом хвороби.

Отже, аналіз отриманих даних свідчив, що V_{\max} по правій ВСА у дітей групи контролю коливалась від $95,60 \pm 18,02$ см/с (мін. показник у хлопчиків) до $101,68 \pm 4,34$ см/с (макс. показник у дівчаток). У дівчаток з неконтрольованим перебігом БА V_{\max} була статистично нижче ($81,69 \pm 3,46$ см/с) у порівнянні зі здоровими дівчатками ($101,68 \pm 4,34$ см/с, $p < 0,05$). Після переходу процесу у контрольовану форму V_{\max} статистично підвищувалася до $93,84 \pm 4,68$ см/с у порівнянні із неконтрольованим перебігом ($p < 0,05$). Статистично значущої різниці між показниками V_{\max} дітей після проведеного лікування, тобто у стадії досягнення контролю, та здорових не встановлено – відповідно $93,84 \pm 4,68$ см/с та $101,68 \pm 4,34$ см/с ($p > 0,05$). У хлопчиків, як і в дівчаток, при

неконтрольованому перебігу БА спостерігалось статистичне зниження V_{\max} по ВСА у порівнянні із здоровими – відповідно $81,10 \pm 5,63$ см/с та $95,60 \pm 18,02$ см/с, $p < 0,05$).

FV по правій ХрА: у дівчаток з неконтрольованою формою мало місце статистично значуще зниження показника FV у порівнянні із дівчатами групи контролю: відповідно $122,00 \pm 13,23$ мл/хв та $180,70 \pm 28,09$ мл/хв ($p < 0,05$). Після переходу БА у контрольовану форму FV підвищувався до $152,00 \pm 17,20$ мл/хв, але це підвищення не було статистично значущим у порівнянні з неконтрольованою формою ($p > 0,05$), тобто проведене лікування не покращувало перфузію ГМ і не підвищувало FV до рівня дівчаток з контрольованим перебігом БА та здорових дівчаток (табл.3.2).

Таблиця 3.2

Гендерні особливості екстракраніальної гемодинаміки в залежності від перебігу бронхіальної астми ($M \pm m$)

Групи спостереження		Показники гемодинаміки				
		V_{\max} ВСА права, см/с	IR ВСА права	FV ХрА права, мл/хв	FV ХрА ліва, мл/хв	Posterior FV, мл/хв
Група контролю	Дівчатка (n=13)	1	2	3	4	5
		$101,6 \pm 4,3$	$0,55 \pm 0,02$	$180,7 \pm 28,1$	$220,0 \pm 21,6$	$380,0 \pm 40,4$
	Хлопчики (n=17)	$95,6 \pm 18,0$	$0,62 \pm 0,02''$	$204,5 \pm 27,8$	$207,5 \pm 27,1$	$438,0 \pm 50,0$

Продовження табл. 3.2

Неконтрольований	Дівчатка (n=12)	1	2	3	4	5
		81,6 ± 3,4*	0,58 ± 0,02	122,0 ± 13,2*	179,0 ± 23,8	300,6 ± 26,3
перебіг БА	Хлопчики (n=24)	81,1 ± 5,6^	0,62 ± 0,02	170,0 ± 18,9^	171,5 ± 17,9	366,2 ± 24,6
		93,8 ± 4,68#	0,57 ± 0,02	152,0 ± 17,2	180,1 ± 29,2	325,0 ± 21,8
Контрольований	Дівчатка (n=9)	98,5 ± 4,1	0,61 ± 0,01	180,0 ± 14,2	180,5 ± 14,2	315,7 ± 44,1¶
		Хлопчики (n=27)	98,5 ± 4,1	0,61 ± 0,01	180,0 ± 14,2	180,5 ± 14,2

Примітки:

- * – відмінності вірогідні між здоровими та хворими з неконтрольованою формою БА дівчатками ($p < 0,05$);
- # – відмінності вірогідні між хворими з неконтрольованою та контрольованою формами БА дівчатками ($p < 0,05$);
- ^ – відмінності вірогідні між здоровими та хворими з неконтрольованою формою БА хлопчиками ($p < 0,05$);
- ¶ – відмінності вірогідні між здоровими та хворими з контрольованою формою БА хлопчиками ($p < 0,05$);
- " – відмінності вірогідні між здоровими дівчатками та хлопчиками ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 3.2, у хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА мало місце статистично значуще зниження показника FV по правій ХрА на 16,7% ($p < 0,05$) у порівнянні із здоровими. У хлопчиків з контрольованою формою БА спостерігалася така ж тенденція, як і у дівчаток: після досягнення контролю над хворобою FV по правій ХрА підвищується до $180,00 \pm 14,20$ мл/хв, але це підвищення не було статистично значущим у порівнянні з неконтрольованою формою

($p > 0,05$), тобто проведення лікування не впливало на підвищення FV до рівня цього показника у хлопчиків групи контролю.

Гендерних відмінностей показників FV по лівій ХрА в залежності від ступеня контролю БА не виявлено. У хворих дівчаток з неконтрольованим перебігом БА спостерігався показник $179,00 \pm 23,84$ мл/хв, у дівчаток групи контролю – $220,00 \pm 21,63$ мл/хв, але ці коливання статистично незначущі. У хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА показник склав $171,50 \pm 17,97$ мл/хв; у здорових хлопчиків – $207,50 \pm 27,11$ мл/хв, але ці коливання також статистично незначні. У дівчаток з неконтрольованим перебігом БА між FV правої та лівої ХрА встановлені вірогідні відмінності: відповідно $122,00 \pm 13,23$ мл/хв та $179,00 \pm 23,84$ мл/хв ($p < 0,05$).

Posterior FV: гендерних відмінностей у дітей групи контролю не виявлено. Також у дівчаток всі показники статистично не відрізнялись: $380,00 \pm 40,43$ мл/хв – у здорових, $300,63 \pm 26,38$ мл/хв – при неконтрольованій формі БА, $325,00 \pm 21,82$ мл/хв – при контрольованій формі БА. У хлопчиків з контрольованою формою БА мало місце статистично значуще зниження показника Posterior FV (на 28%) до $315,73 \pm 44,14$ мл/хв у порівнянні з показником здорових хлопчиків – $438,00 \pm 50,08$ мл/хв ($p < 0,05$).

Таким чином, досягнення контролю над перебігом захворювання, як у хлопчиків, так і дівчаток основної групи, не впливало на підвищення FV у руслах ХрА в порівнянні зі здоровими дітьми. FV по ХрА у дітей, хворих на БА, була нижчою, ніж у здорових: по правій ХрА на 22,7% – відповідно $153,35 \pm 6,31$ мл/хв проти $198,46 \pm 9,53$ мл/хв у ($p < 0,05$); по лівій ХрА теж на 22,7% – відповідно $170,29 \pm 6,47$ мл/хв проти $220,58 \pm 9,00$ мл/хв ($p < 0,05$). Цей факт свідчить про розвиток регіонарної гіпоперфузії у вертебробазиллярній зоні у дітей основної групи.

3.3. Особливості екстракраніальної гемодинаміки в залежності від тривалості та ступеня контролю бронхіальної астми

У хворих на неконтрольовану форму БА, незалежно від тривалості захворювання, мало місце зниження V_{\max} (тобто гіперфузія) по правій ВСА у порівнянні з групою контролю, а саме: $82,40 \pm 7,61$ см/с у дітей з тривалістю хвороби до 5 років, $86,56 \pm 4,74$ см/с – у дітей з тривалістю хвороби понад 5 років, при $100,00 \pm 3,41$ см/с у дітей контрольної групи (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники екстракраніальної гемодинаміки в залежності від тривалості захворювання та ступеню контролю перебігу хвороби (M±m)

Показник гемодинаміки	Діти групи контролю (n=30)	Хворі з тривалістю хвороби до 5 років (n=35)		Хворі з тривалістю хвороби понад 5 років (n=66)	
		Неконтрольована (n=18)	Контрольована (n=17)	Неконтрольована (n=36)	Контрольована (n=30)
1	2	3	4	5	6
ВСА права					
V_{\max} , см/с	$100,0 \pm 3,41$	$82,4 \pm 7,61^*$	$102,8 \pm 4,0^{\#}$	$86,56 \pm 4,7^*$	$94,2 \pm 3,9$
FV, мл/хв	$471,7 \pm 28,5$	$472,0 \pm 59,24$	$484,0 \pm 48,4$	$412,0 \pm 46,6$	$419,3 \pm 29,6$
ВСА ліва					
V_{\max} , см/с	$96,2 \pm 4,7$	$99,6 \pm 7,7$	$95,1 \pm 4,7$	$89,0 \pm 4,4$	$97,3 \pm 5,4$
FV, мл/хв	$484,5 \pm 27,1$	$391,0 \pm 49,1$	$392,0 \pm 45,6$	$458 \pm 27,0$	$508 \pm 33,86$
АК по ВСА (%)	$12,3 \pm 2,5$	$19,0 \pm 3,6$	$16,9 \pm 4,5$	$16,2 \pm 2,9$	$15,4 \pm 2,1$

Продовження табл. 3.3

1	2	3	4	5	6
Anterior FV, мл/хв	934,0± 53,7	876,1± 65,9	934,7± 92,1	911,0± 65,1	922,0± 59,7
Posterior FV, мл/хв	412,3± 32,8	318,1± 37,3	328,1± 46,1	320,5± 23,6*	357,0± 22,2*

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між здоровими дітьми і дітьми, хворими на БА ($p < 0,05$);
2. # – відмінності вірогідні між дітьми, хворими на БА, до та після лікування з тривалістю хвороби до 5 років ($p < 0,05$).

У всіх хворих дітей за умов контрольованого перебігу БА V_{\max} по правій ВСА збільшувалася, але більш вагомо ці гемодинамічні показники зростали при тривалості хвороби до 5 років, ніж понад 5 років, а саме: у дітей, хворих на БА, з тривалістю хвороби до 5 років V_{\max} по правій ВСА була статистично вищою на 9,1%, ніж у хворих на БА дітей з тривалістю хвороби понад 5 років ($p < 0,05$). Тобто показники МГД були більш пластичними і легше досягали нормативних показників, за умови контролю над БА, у дітей з тривалістю захворювання до 5 років. При цьому статистично значущих відмінностей з боку FV по правій ВСА у групах порівняння ми не отримали.

Показник V_{\max} по лівій ВСА коливався від $89,00 \pm 4,48$ см/с у дітей основної групи з контрольованим перебігом та тривалістю хвороби понад 5 років до $99,62 \pm 7,70$ см/с – у дітей з неконтрольованим перебігом та тривалістю БА до 5 років, але ці коливання не були статистично значущими. Статистично значущих відмінностей з боку V_{\max} по лівій ВСА та FV Anterior у групах порівняння не встановлено.

Зміни з боку FV Posterior були більш інформативними щодо групи дітей з тривалістю хвороби понад 5 років: мало місце достовірне

зниження FV у дітей з неконтрольованим перебігом БА та її тривалістю понад 5 років на 22,3% у порівнянні зі здоровими дітьми ($p < 0,05$). Після досягнення контролю над перебігом БА він зростав у даної групи хворих дітей, але залишався вірогідно меншим на 13,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою (рис. 3.1).

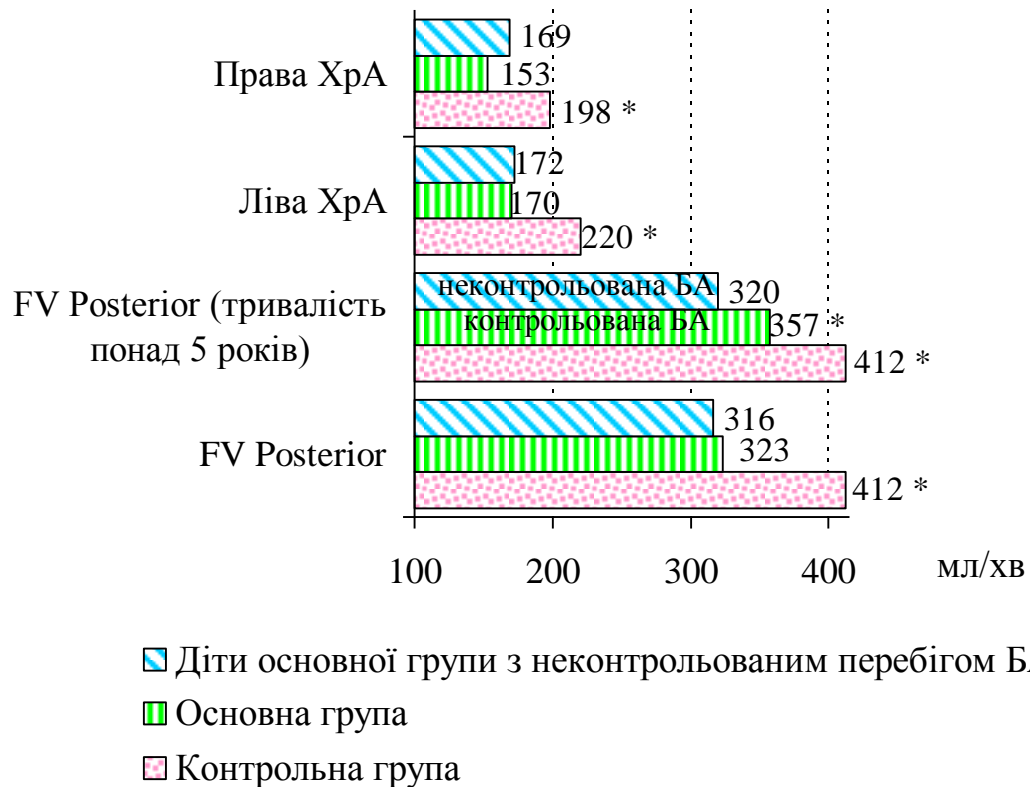


Рис. 3.1. Показники об'ємного мозкового кровоплину у дітей, хворих на БА, та здорових дітей.

Примітка. * – відмінності вірогідні між дітьми основної групи та групи контролю ($p < 0,05$).

Таким чином, у хворих з неконтрольованим перебігом БА спостерігаються явища гіперперфузії у руслі правої ВСА. У дітей, хворих на БА, з тривалістю хвороби до п'яти років V_{max} по правій ВСА була вірогідно вищою на 9,1%, ніж у хворих на БА дітей з тривалістю хвороби понад п'ять років ($p < 0,05$), тобто показник був більш пластичним і легше досягав норми за умови контролю перебігу та тривалості захворювання до п'яти років. Також, у дітей основної групи із різним ступенем

контролю перебігу захворювання та тривалістю БА понад п'ять років вірогідно знижувалися показники об'ємного кровоплину по обом ХрА, що разом із вірогідно низьким Posterior FV свідчить про розвиток регіонарної гіперперфузії у вертебробазиллярній зоні.

3.4. Взаємозв'язок показників функції зовнішнього дихання із показниками екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) дівчаток основної групи, які були найбільш інформативними щодо оцінки ступеня бронхіальної обструкції, наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Показники ФЗД у дівчаток в залежності від ступеня контролю та тривалості захворювання (M±m)

Групи спостереження		Показники ФЗД			
		ОФВ1 (л)	ФЖЄЛ (л)	Індекс Тіффно (%)	ПОШ 75 (л/с)
1		2	3	4	5
Здорові дівчатка (n=13)		115,4±8,3	115,4±8,3	99,8±2,33	113,4±11,9
Неконтрольована БА (n=12)	Загальний показник	94,5±5,8	97,4±6,3	93,0±2,7	72,5±5,3
у тому числі, тривалість БА	< 5 років	87,7±2,6	99,0±7,0	91,8±5,0	74,3±10,1
	> 5 років	98,6±8,9	102,4±9,7	94,0±3,3	70,8±5,0
Частково контрольована БА (n=9)	Загальний показник	117,4±9,7	126,1±7,9	98,6±2,4	96,4±8,9
у тому числі, тривалість БА	< 5 років	114,8±15,1	123,6±11,3	100,2±5,1	96,2±16,0
	> 5 років	119,2±9,7	127,9±11,5	97,4±2,3	96,6±11,2

Продовження табл. 3.4

	1	2	3	4	5
Контрольована БА (n=9)	Загальний показник	120,2±9,7	117,8±6,1	98,4±2,0	94,4±6,8
у тому числі, тривалість БА	до 5 років	115,4±6,8	120,0±6,5	96,0±3,8	87,4±8,9
	понад 5 років	120,2±9,3	116,2±9,8	100,2±2,2	99,4±10,0

Кореляційний аналіз показників ФЗД і показників ЕГД у дівчаток дозволив встановити такі залежності.

При неконтрольованому перебігу бронхіальної астми у дівчаток встановлено пряму сильну кореляційну залежність між V_{max} по лівій ВСА та ФЖЄЛ ($r=+0,85$; $p<0,05$). Тобто розвиток бронхообструктивного синдрому і погіршення показників ФЗД (а саме, зменшення показника ФЖЄЛ, що відбувається при неконтрольованому перебігу БА), сприяє зниженню V_{max} по ВСА та, відповідно, розвитку гіперперфузії у руслі цієї судини.

При контрольованому перебігу БА у дівчаток встановлені:

- зворотня сильна кореляційна залежність між АК по ВСА та показником ФЖЄЛ ($r = - 0,76$; $p<0,05$); зворотня помірна кореляційна залежність між АК та ПОШ 75 ($r = - 0,64$; $p<0,05$), тобто підвищення показників ФЗД, а значить і рівня контролю захворювання, сприяло зменшенню проявів явищ ангіодистонії;

- пряма сильна кореляційна залежність між FV по лівій ХрА та індексом Тіффно ($r = +0,81$; $p<0,05$), тобто статистично значуще підвищення індексу Тіффно (клінічно це проявляється у зменшенні явищ бронхообструкції) супроводжувалося доплерографічно зафіксованим збільшенням об'ємного мозкового кровоплину по ХрА;

- пряма помірна кореляційна залежність між FV Posterior та індексом Тіффно ($r = +0,68$; $p<0,05$), тобто статистичне підвищення індексу Тіффно

також супроводжувалося доплерографічно зафіксованим збільшенням заднього об'ємного мозкового кровоплину, що продемонстровано на рис. 3.2.

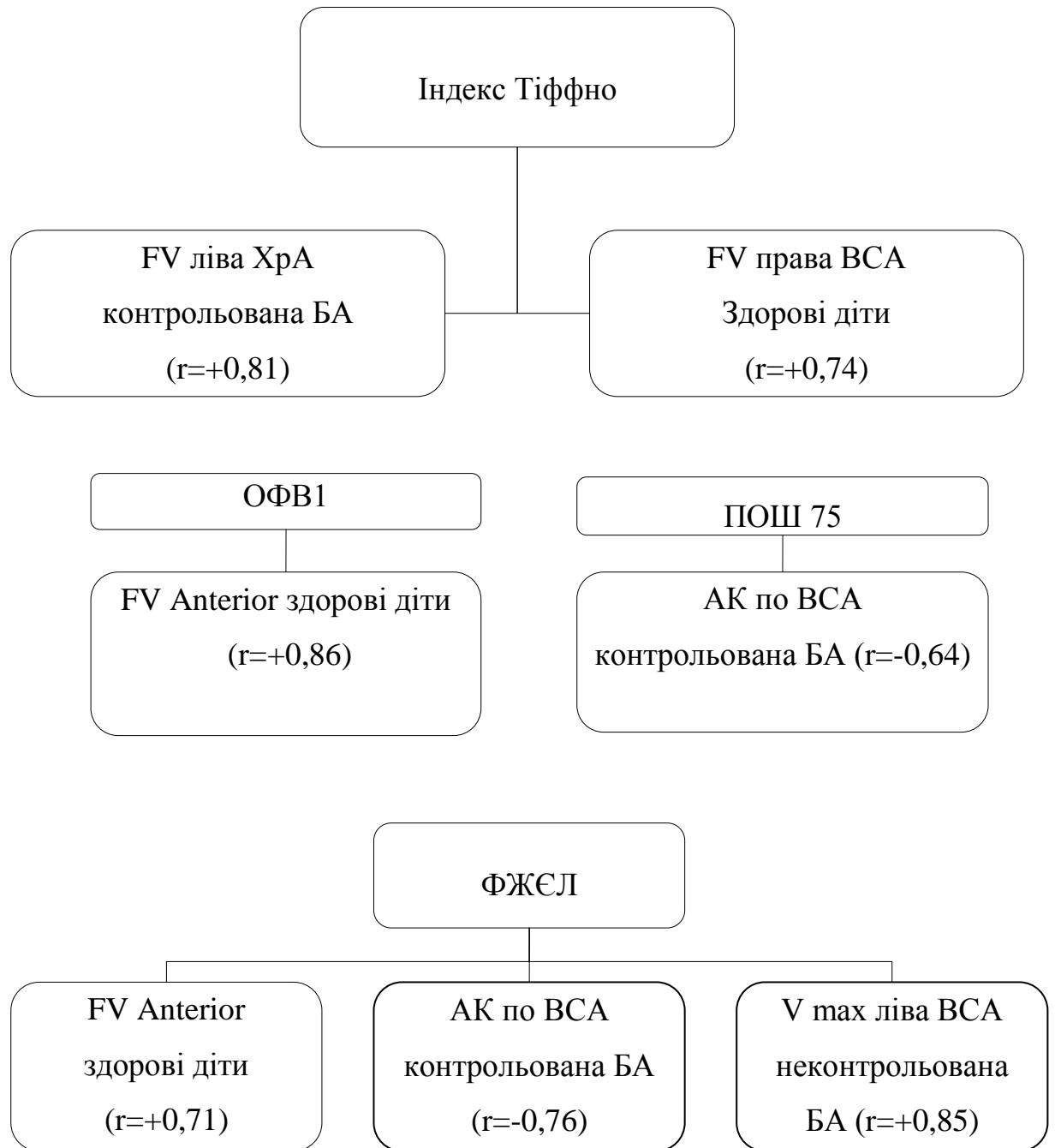


Рис. 3.2. Схема взаємозв'язку показників ФЗД та показників екстракраніальної ГД у дівчаток.

Виявлені кореляційні зв'язки як при неконтрольованому, так і контрольованому перебігу БА підтверджували тісний безпосередній

зв'язок між показниками ФЗД і показниками МГД у дівчаток. З підвищенням рівня контролю перебігу БА і поліпшенням показників ФЗД спостерігалися зменшення явищ гіперперфузії та ангіодистонії у руслі ВСА, збільшення FV по ХрА та FV Posterior.

Показники ФЗД у хлопчиків, хворих на БА, наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Показники ФЗД у хлопчиків, хворих на бронхіальну астму, в залежності від ступеня контролю і тривалості захворювання (M±m)

Групи спостереження		Показники ФЗД			
		ОФВ1 (л)	ФЖЄЛ (л)	Індекс Тіффно (%)	ПОШ 75 (л/с)
1		2	3	4	5
Здорові хлопчики (n=17)		115,8±5,7	110,8±4,1	103,8±2,3	97,9±6,0
Неконтрольована БА (n=24)	Загальний показник	94,6±5,3	100,9±4,8	90,1±3,1	67,3±6,8
у тому числі, тривалість БА	до 5 років	104,5±9,8	102,0±9,3	96,8±4,3	88,0±24,4
	понад 5 років	90,6±6,3	97,8±5,4	87,5±3,8	61,3±5,3
Частково контрольована БА (n=20)	Загальний показник	97,1±4,4	101,6±4,9	91,3±3,7	73,5±5,6
у тому числі, тривалість БА	до 5 років	116±5,3	134,2±4,7	86,0±3,7	80,0±4,6
	понад 5 років	96,3±4,5	100,3±4,9	91,5±3,9	73,5±5,8

Продовження табл. 3.5

	1	2	3	4	5
Контрольована БА (n=27)	Загальний показник	118,1±3,9	114,9±3,6	102,8±1,5	90,9±6,3
у тому числі, тривалість БА	до 5 років	123,3±9,9	119,9±8,9	102,3±3,0	105,8±12,5
	понад 5 років	116,8±4,3	113,5±3,9	103,0±1,7	87,25±7,1

Кореляційний аналіз даних дозволяв встановити такі особливості показників ФЗД і показників ЕГД у хлопчиків.

При неконтрольованому перебігу БА у хлопчиків встановлені:

– прямі сильні кореляційні залежності: між FV Anterior та індексом Тіффно при тривалості захворювання до 5 років ($r = +0,83$; $p < 0,05$), тобто явища бронхоспазму сприяли погіршенню переднього об'ємного МК; між FV по правій ХрА та індексом Тіффно при тривалості захворювання до 5 років ($r = +0,83$; $p < 0,05$), тобто явища бронхоспазму сприяли погіршенню об'ємного МК по правій ХрА; між FV Posterior та індексом Тіффно ($r = +0,89$; $p < 0,05$), тобто зниження показників ФЗД в умовах неконтрольованого перебігу БА сприяло зниженню заднього об'ємного МК вже при тривалості хвороби менше п'яти років; між eFV та індексом Тіффно ($r = +0,83$; $p < 0,05$) за умови тривалості хвороби до 5 років, тобто погіршення показників ФЗД також сприяло погіршенню загального об'ємного МК;

– прямі помірні кореляційні залежності між FV Posterior та ФЖЄЛ ($r = +0,40$; $p < 0,05$); між eFV і ПОШ 75 ($r = +0,47$; $p < 0,05$);

Виявлені кореляційні зв'язки при неконтрольованому перебігу БА у хлопчиків підтверджували тісну залежність між порушеннями ФЗД і змінами об'ємних показників ГД (FV Anterior, FV Posterior, eFV), що могло сприяти розвитку регіонарної гіперперфузії у вертебробазилярній зоні (рис. 3.3.).

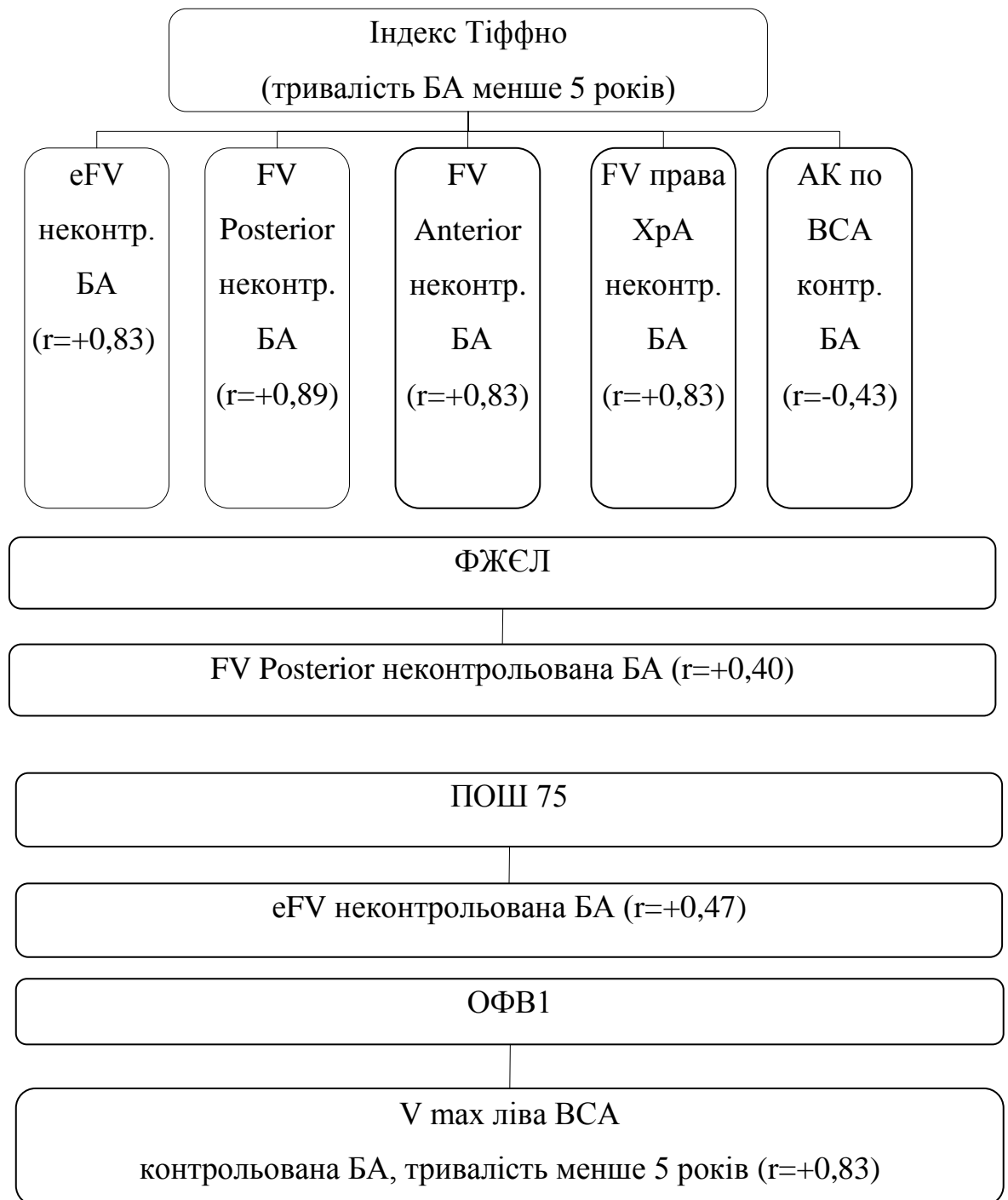


Рис. 3.3. Схема взаємозв'язку показників ФЗД та показників екстракраніальної ГД у хлопчиків.

При контрольованому перебігу БА у хлопчиків встановлені:

– пряма сильна кореляційна залежність між Vmax по лівій ВСА та ОФВ1 при тривалості захворювання до 5 років ($r = +0,83$; $p < 0,05$);

– зворотня сильна кореляційна залежність між АК по ВСА та показником ФЖЄЛ ($r = - 0,76$; $p < 0,05$);

– зворотня помірна кореляційна залежність між АК по ВСА та індексом Тіффно ($r = - 0,43$; $p < 0,05$), тобто досягнення контролю над перебігом БА супроводжувалося зниженням явищ бронхоспазму, що, у свою чергу, приводило до зменшення проявів явищ ангіодистонії.

Встановлені кореляційні зв'язки підтверджували наше припущення, що поліпшення показників ФЗД, яке спостерігалось при досягненні контролю над перебігом БА, сприяло зменшенню проявів явищ гіперперфузії та ангіодистонії у руслі ВСА, але не сприяло змінам з боку об'ємних показників ГД (FV Anterior, FV Posterior, eFV).

Таким чином, кореляційний аналіз підтвердив безпосередній зв'язок порушень ФЗД та показників ЕГД – лінійних, об'ємних швидкостей кровоплину, показників ангіодистонії. Порівнюючи характер зв'язків між показниками ФЗД і показниками ЕГД у дівчаток та у хлопчиків, можливо констатувати, що як у дівчаток, так й у хлопчиків проведений кореляційний аналіз підтверджував безпосередній тісний зв'язок порушень ФЗД і показників МГД – лінійних, об'ємних, показників ангіодистонії. Якщо у дівчаток при неконтрольованому перебігу БА погіршення показників ФЗД впливало тільки на лінійні показники (V_{max} по ВСА), то у хлопчиків доведено безпосередній зв'язок порушень ФЗД при неконтрольованому перебігу БА не тільки із цим показником, а й з об'ємними показниками МГД. Якщо у дівчаток негативний зв'язок був із двома об'ємними показниками МК (FV по лівій ХрА та FV Posterior), то у хлопчиків ситуація гірша: при неконтрольованій формі БА негативний зв'язок спостерігався із більшою кількістю об'ємних показників МК (FV Anterior, FV по правій ХрА, FV Posterior та eFV). Статистично доведено, що погіршення показників ФЗД сприяло розвитку гемодинамічних порушень за ішемічним типом у басейнах обох ХрА та FV Posterior у

дітей обох статей, але у хлопчиків ці явища спостерігалися раніше, ніж у дівчаток – за умов тривалості хвороби вже менше п'яти років.

Отже, зміни показників ЕГД у дітей, хворих на БА, повинні розглядатись як предиктори виникнення початкових (доклінічних) проявів цереброваскулярних порушень.

Матеріали даного розділу були опубліковані в таких роботах:

1. Недельська С.М. Особливості екстракраніальної гемодинаміки хворих на бронхіальну астму дітей / С.М. Недельська, О.Ю. Акулова // Здоров'є ребенка - 2014. – № 6 (57). – С.73-76.

2. Патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму / Акулова О.Ю. (UA); заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет (UA). - Заявл. 16.06.2014., Опубл. 24.10.2014 р.// Промислова власність. – 2014. - № 23.

РОЗДІЛ 4
ОСОБЛИВОСТІ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У
ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

4.1. Загальні інтракраніальні показники у дітей, хворих на бронхіальну астму

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення загальних показників інтракраніальної гемодинаміки (ІГД) у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю перебігу захворювання, які наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

**Гемодинамічні показники по правій СМА у дітей, хворих на БА,
в залежності від ступеня контролю перебігу захворювання ($M \pm m$)**

Показник	Здорові діти (n=30)	Діти, хворі на БА		
		Неконтрольована форма (n=36)	Частково контрольована форма (n=29)	Контрольована форма (n=36)
V max, СМА, см/с	124,13 ± 3,75	130,0 ± 4,47	126,31 ± 3,35	124,10 ± 3,09
PI, умовні од.	0,89 ± 0,02	0,93 ± 0,02	0,91 ± 0,02	0,90 ± 0,02
IR, умовні од.	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,01

Згідно з даними табл. 4.1 не встановлено вірогідних відмінностей у показниках пульсативного індексу (PI) та індексу резистивності (IR) у хворих з вищезазначеними формами БА у порівнянні зі здоровими дітьми, тобто периферичний судинний опір (опір у досліджуваному судинному басейні), об'єктивними показниками якого є PI та IR, не відрізняється від фізіологічного, що властиво здоровим дітям.

Аналіз даних табл. 4.1 свідчить, що V_{\max} по СМА коливалась від $124,10 \pm 3,09$ см/с у хворих з контрольованою формою БА до $130,00 \pm 4,47$ см/с у хворих з неконтрольованою формою БА, але ці коливання не мали вірогідних відмінностей як у порівнянні із контрольною групою, так і між хворими з різним ступенем контролю перебігу БА ($p > 0,05$).

Ступень контролю перебігу БА та тривалість хвороби також не впливали на гендерні показники V_{\max} по СМА, оскільки вірогідних відмінностей вищезазначених показників у порівнянні з V_{\max} дітей групи контролю не встановлено ($p > 0,05$).

Важливим показником МГД є коефіцієнт асиметрії (АК) V_{\max} по СМА. Показники АК по СМА у дітей основної групи були диференційовані за статтю, а також в залежності від ступеня контролю перебігу та тривалості захворювання. Статистичні дані свідчили, що вірогідних відмінностей показника АК по V_{\max} по СМА не встановлено в жодній з груп порівняння.

Таким чином, такі показники як V_{\max} по СМА, АК по СМА та індекси периферичного судинного опору у дітей основної та контрольної груп вірогідних відмінностей не мали.

4.2. Стан ауторегуляції мозкової гемодинаміки за результатами проби з гіперкапнічним навантаженням (із затримкою дихання)

Для оцінки ауторегуляції мозкового (АМК) кровообігу у дітей, хворих на БА, були проведені проби з гіперкапнічним навантаженням та

розрахунок коефіцієнта реактивності (Kp^+). Показники Kp^+ у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю перебігу БА наведені в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Коефіцієнт реактивності на гіперкапічне навантаження в залежності від ступеня контролю перебігу БА (умовні одиниці)

Здорові діти (n=30)	Неконтрольована БА (n=36)	Частково контрольована БА (n=29)	Контрольована БА (n=36)
1,18 ± 0,02	1,09 ± 0,04*	1,07 ± 0,02*	1,08 ± 0,03*

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими на БА відповідних груп та групою контролю ($p < 0,05$).

Згідно з даними табл. 4.2, мали місце достовірні відмінності Kp^+ у дітей всіх ступенів контролю перебігу захворювання відносно здорових дітей, а саме: у хворих з неконтрольованим перебігом БА Kp^+ був нижче на 8% ($p < 0,05$), у хворих з частково контрольованим перебігом БА – на 9,4% ($p < 0,05$), у хворих з контрольованим перебігом БА – на 8,5% ($p < 0,05$), ніж у дітей контрольної групи.

Тобто у дітей основної групи, незалежно від ступеня контролю перебігу БА, мав місце достовірно низький показник Kp^+ відносно Kp^+ здорових дітей, що свідчило про зниження вазодилаторного резерву та механізмів АМК у всіх дітей, хворих на БА. Статистичних відмінностей Kp^+ між підгрупами БА не виявлено.

Середньостатистичний показник Kp^+ у здорових дітей складав $1,18 \pm 0,02$ (табл. 4.2), що, згідно із загальноприйнятою шкалою оцінки показника Kp^+ відповідало позитивній (фізіологічній) реакції на гіперкапічне навантаження [73]. Показники Kp^+ у дітей, хворих на БА, – $1,07 \pm 0,02$ (мінімальний показник у хворих з частково контрольованою формою БА) та $1,09 \pm 0,04$ (максимальний показник у хворих з

неконтрольованою формою БА), відповідали негативній реакції на гіперкапнічне навантаження.

Аналіз показників Kp^+ у дітей, хворих на БА, в залежності від періоду захворювання свідчив про наявність вірогідних відмінностей Kp^+ дітей групи контролю та всіх дітей, хворих на БА, незалежно від періоду захворювання: навіть у періоді ремісії показник Kp^+ був статистично нижчим (на 8,5%, $p < 0,05$), ніж у здорових дітей (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Коефіцієнт реактивності на гіперкапнічне навантаження у дітей, хворих на БА, в залежності від періоду захворювання (умовні одиниці)

Здорові діти (n=30)	Всі хворі на БА (n=101)	У тому числі:	
		Загострення БА (n=54)	Ремісія БА (n=47)
1,18 ± 0,02	1,08 ± 0,02*	1,09 ± 0,02*	1,08 ± 0,02*

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими на БА відповідних груп та здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Було проаналізовано також вплив тривалості захворювання на Kp^+ . Спостерігалось вірогідне зниження на 10,2% ($p < 0,05$) показника Kp^+ у дітей, хворих на БА, з тривалістю хвороби понад 5 років відносно здорових. Тобто тривалість БА понад п'ять років негативно впливала на ауторегуляцію МК (рис. 4.1).

Вивчення гендерних особливостей Kp^+ на гіперкапнічне навантаження у дітей основної групи дозволило зробити висновок щодо відсутності гендерних особливостей Kp^+ між здоровими дітьми, а також між дівчатками основної та контрольної групи. Виявлені вірогідні відмінності Kp^+ між хворими та здоровими хлопчиками, а також хлопчиками та дівчатками, хворими на БА: Kp^+ був статистично нижчим на 7,8% ($p < 0,05$) у хворих хлопчиків у порівнянні зі хлопчиками групи контролю, а також на 5,4% ($p < 0,05$) нижче, ніж у хворих на БА дівчаток, у зв'язку з чим хлопчики,

хворі на БА, повинні розглядатись як контингент підвищеного кардіоваскулярного ризику

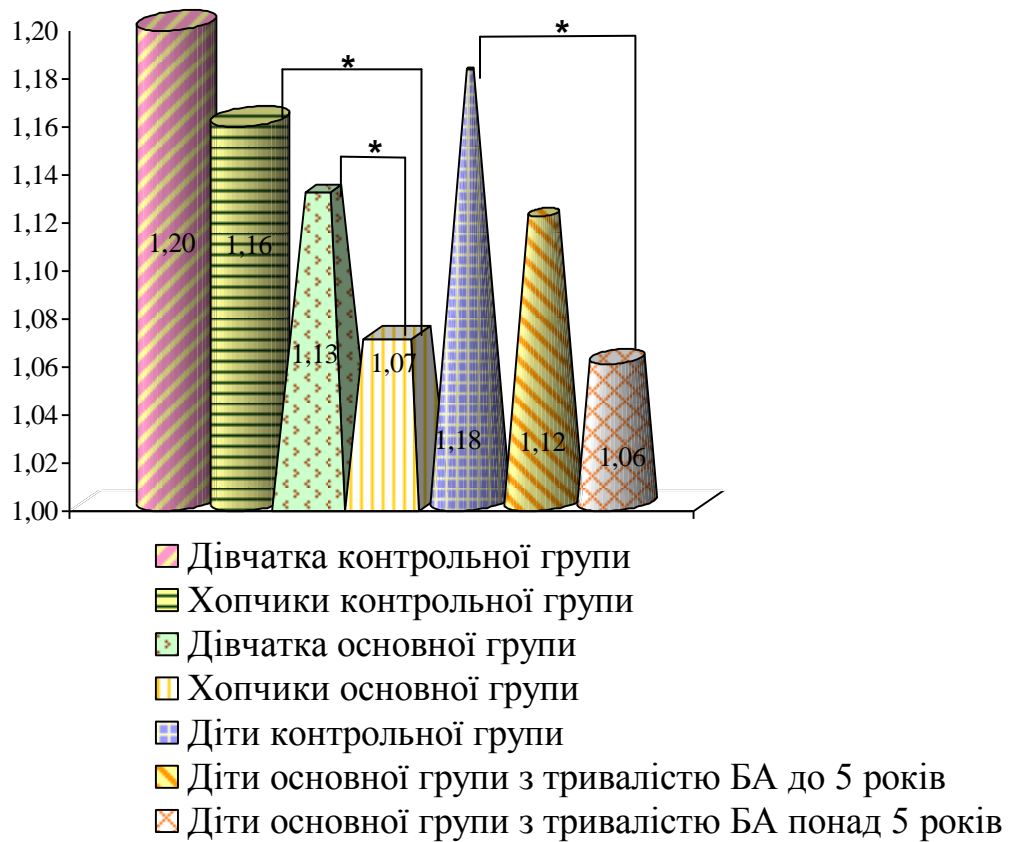


Рис. 4.1. Показники коефіцієнта реактивності на гіперкапнічне навантаження (Kp^+) у дітей, хворих на БА (умовні одиниці).

Примітка. * – відмінності вірогідні між відповідними групами дітей ($p < 0,05$).

Таким чином, у дітей, хворих на БА, особливо хлопчиків, незалежно від ступеню контролю БА, мав місце достовірно низький коефіцієнт реактивності на гіперкапнічне навантаження (Kp^+) у порівнянні зі здоровими дітьми, що свідчило про зниження вазодилататорного резерву та механізмів АМК. Тривалість хвороби понад 5 років негативно впливала на АМК. Період ремісії також не відзначався на підвищенні цього показника. Показники Kp^+ у дітей основної групи відповідали негативній реакції на гіперкапнічне навантаження та свідчили про відсутність у них фізіологічно очікуваної реакції на гіперкапнію, тому у дітей, хворих на БА, проба з

гіперкапнічним навантаженням була малоінформативною щодо оцінки ауторегуляції мозкової гемодинаміки.

4.3. Особливості венозного кровоплину у дітей, хворих на бронхіальну астму

Для встановлення особливостей венозного кровоплину у дітей, хворих на БА, ми використовували доплерографічні показники базальної вени Розенталя, яка є головною судиною для відтоку крові від структур середнього мозку, збирає кров від базальних ядер гемісфер мозку відповідного боку та із зони сірого бугра, анастомозує із венами основи мозку і внутрішніми мозковими венами. Показники венозного кровоплину у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю перебігу захворювання та гендерної приналежності наведені в табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Максимальна лінійна швидкість кровоплину по вені Розенталя у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від ступеня контролю захворювання

Групи спостереження		V max по вені Розенталя (см/с)
1	2	3
Здорові діти	Дівчатка (n = 13)	13,7 ± 0,8
	Хлопчики (n = 17)	14,8±0,7
Неконтрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 12)	18,12±1,3*
	Хлопчики (n = 24)	21,1±0,8#
Частково контрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 9)	17,2±1,2*
	Хлопчики (n = 20)	18,5±0,7#

1	2	3
Контрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 9)	15,9±0,5
	Хлопчики (n = 27)	17,4±0,6#

Примітки:

1.* – відмінності вірогідні між хворими дівчатками з відповідним перебігом БА та здоровими дівчатками ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими хлопчиками з відповідним перебігом БА та здоровими хлопчиками ($p < 0,05$).

Аналіз статистичних показників табл. 4.4 дозволяє зробити висновок: незалежно від ступеня контролю перебігу БА показник V_{\max} по венах Розенталя був статистично вищим у хворих дівчаток, ніж у здорових, що свідчить про утруднення венозного відтоку та про явища венозної дисгемії. Досягнення контролю хвороби позитивно впливало на показники венозного відтоку тільки у хворих із тривалістю хвороби до 5 років. Показники кровоплину були вірогідно вищими у дівчаток із неконтрольованою ($20,2 \pm 1,43$ см/с) та частково контрольованою формою БА з тривалістю хвороби понад 5 років ($18,6 \pm 1,60$ см/с) та здоровими дівчатками ($13,7 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,05$). Тривалість хвороби понад 5 років навіть в стадії контролю негативно впливала на венозний відток, про що свідчила вірогідно висока V_{\max} по вені Розенталя у дівчаток з контрольованим перебігом БА та тривалістю хвороби понад 5 років у порівнянні із здоровими: $17,4 \pm 0,4$ см/с та $13,7 \pm 0,8$ см/с, $p < 0,05$, відповідно.

Аналіз показників V_{\max} по вені Розенталя у хлопчиків, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю перебігу та тривалості БА свідчив, що у хворих хлопчиків показники V_{\max} по вені Розенталя при всіх ступенях контролю БА були статистично вищі, ніж у здорових хлопчиків, що може

бути ознакою утруднення венозного відтоку та явищ венозної дисгемії (рис. 4.2).

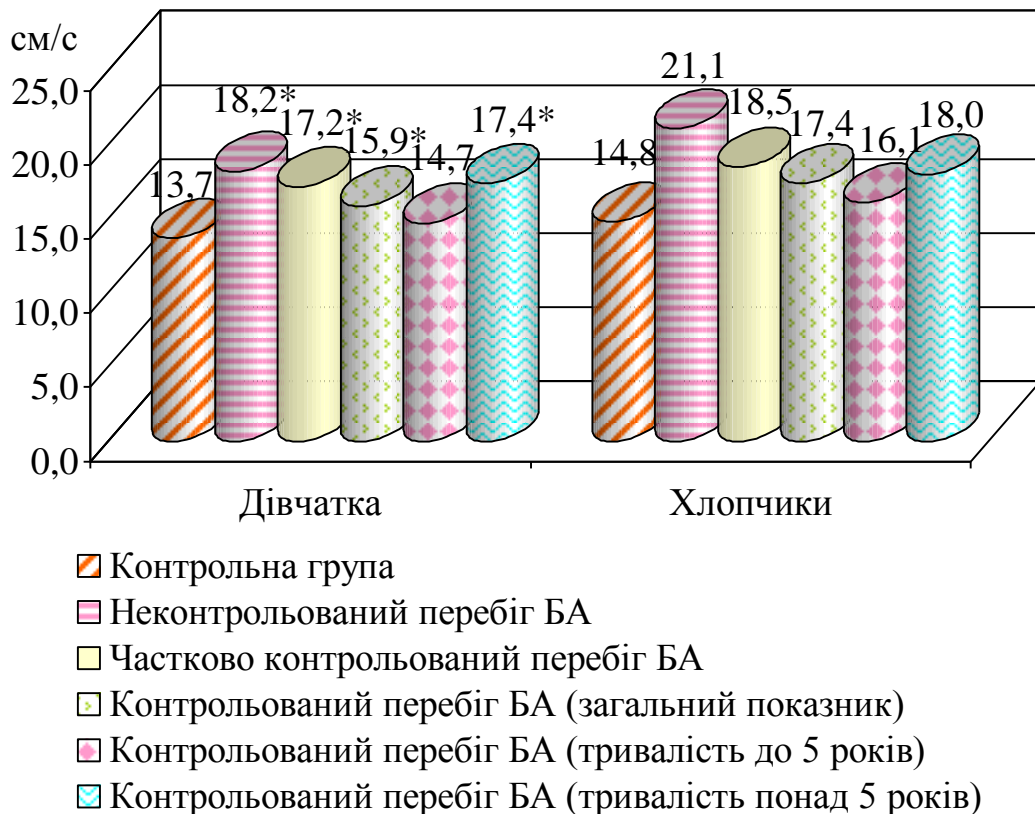


Рис. 4.2. Показники V_{\max} по вені Розенталя у дітей основної та контрольної груп (см/с).

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими хлопчиками та дівчатками з відповідним перебігом БА ($p < 0,05$).

Встановлено вірогідно вищий показник V_{\max} по вені Розенталя у хлопчиків, хворих на БА, з контрольованим перебігом і тривалістю БА понад 5 років та здоровими хлопчиками: відповідно $18,0 \pm 0,7$ см/с та $14,8 \pm 0,7$ см/с, $p < 0,05$. Отже, можливо констатувати наявність негативного впливу збільшення терміну хвороби на показники венозного відтоку у цієї групи дітей.

У всіх дітей, хворих на БА, показники V_{\max} по венах Розенталя були вищі, ніж 15,0 см/с, що згідно з літературними даними є доплерографічним патерном венозної дисгемії [73, 113].

Таким чином, показники венозного кровоплину у дітей з БА, особливо хлопчиків, перевищували нормативні показники та показники групи контролю, а також були стабільно високими незалежно від ступеню контролю перебігу БА, що може бути причиною розвитку явищ веностазу. Доведено, що структури головного мозку дітей, хворих на БА, знаходилися в стані гіпоксії за рахунок явищ персистуючої венозної дисгемії та веностазу навіть за умови досягнення контролю над перебігом захворювання.

4.4. Аналіз індексу Ліндегарда у дітей, хворих на бронхіальну астму

Аналіз особливостей ІГД по СМА у дітей, хворих на БА, ми доповнили розрахунком такого показника як індекс Ліндегарда (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показник індексу Ліндегарда у дітей, хворих на БА

Групи спостереження		Індекс Ліндегарда (ум. од.)
Здорові діти	Дівчатка (n = 13)	1,20±0,05
	Хлопчики (n = 17)	1,28±0,06
Неконтрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 12)	1,43±0,09*
	Хлопчики (n = 24)	1,38±0,10
Частково контрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 9)	1,38±0,15
	Хлопчики (n = 20)	1,32±0,06
Контрольований перебіг БА	Дівчатка (n = 9)	1,22±0,07
	Хлопчики (n = 27)	1,27±0,04

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими дівчатками з неконтрольованим перебігом БА та здоровими дівчатками ($p < 0,05$).

Аналіз даних табл. 4.5 дозволяв скласти уяву щодо проявів явищ ангіоспазму у руслах СМА і свідчив про те, що мали місце вірогідні відмінності загального індексу Ліндегарда: у хворих дівчаток з неконтрольованою БА він на 19,2% ($p < 0,05$) був вище, ніж у дівчаток групи контролю, а у хворих з неконтрольованою БА з тривалістю понад 5 років – на 22,5% ($p < 0,05$). Незважаючи на наявність вказаних коливань індекса Ліндегарда у дівчаток, він не досягав рівня 2,0, який згідно з літературними даними відповідає легкому ступеню ангіоспазму [73, 113].

При аналізі одержаних даних у всіх групах спостереження серед хлопчиків вірогідних відмінностей вищезазначеного показника не встановлено.

Таким чином, показники індекса Ліндегарда не досягали рівня 2,0, що свідчить про відсутність латентного функціонального ангіоспазму СМА у дітей основної групи.

4.5. Взаємозв'язок показників функції зовнішнього дихання та показників інтракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

Для встановлення наявності, сили і характеру впливу показників ФЗД, які надані у табл. 3.4. і табл. 3.5, та показників ІГД у дітей, хворих на БА, ми провели аналіз кореляційних зв'язків між вказаними показниками. З урахуванням виявлених гендерних відмінностей у МГД ми провели окремий гендерний аналіз взаємозв'язку показників гемодинаміки і показників зовнішнього дихання у хлопчиків та дівчаток в залежності від ступеня контролю перебігу БА.

У дівчаток з частково контрольованим перебігом БА встановлено пряму сильну кореляційну залежність ($r = +0,78$; $p < 0,05$) між ОФВ1 та Kp^+ , що свідчить про безпосередній зв'язок поліпшення показників зовнішнього

дихання та покращення ауторегуляторних можливостей судин церебрального русла.

Аналіз даних кореляційної залежності показників ФЗД та показників МГД у хлопчиків з частково контрольованим перебігом встановив зворотну помірну кореляційну залежність ($r = -0,43$; $p < 0,05$) між V_{\max} по вені Розенталя та ОФВ1, тобто поліпшення ФЗД супроводжувалося покращенням кровоплину по венозним колекторам мозку за рахунок зниження V_{\max} по вені Розенталя; пряму помірну кореляційну залежність ($r = +0,45$; $p < 0,05$) між K_{p+} та ФЖЄЛ, що, як і дівчаток, підтверджувало факт наявності зв'язків між ауторегуляторними властивостями судин головного мозку і станом зовнішнього дихання.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність безпосереднього зв'язку порушень ФЗД із порушеннями венозного відтоку від структур мозку та зниженням ауторегуляторних властивостей судин головного мозку дітей, хворих на БА.

Матеріали даного розділу опубліковано в таких роботах:

1. Акулова О.Ю. Особенности ауторегуляции мозгового кровотока у больных бронхиальной астмой детей / Акулова О.Ю. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т.13, № 3 (43). – С.82-86.

2. Патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на бронхіальну астму / Акулова О.Ю. (UA); заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет (UA). – Заявл. 16.06.2014., Опубл. 24.10.2014 р.// Промислова власність. – 2014. – № 23.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ НЕЙРОГЕННОГО ТА
АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ І
ЇХ ВПЛИВ НА МОЗКОВУ ГЕМОДИНАМІКУ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

5.1. Рівні нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, з контрольованою та неконтрольованою формами

Незважаючи на різноманіття етіологічних чинників, які сприяють розвитку бронхіальної астми, і початкових етапів механізму виникнення алергічного запалення, кінцеві його ланки реалізуються за рахунок однієї з систем, а саме, дії медіаторів нейрогенного та алергічного запалення [45, 68, 162, 168]. Серед багатьох цитокінів, які реалізують механізми алергічного запалення, одним з найбільш патогенетично важливих є ІЛ-5. Тому нами проведено комплексне клінічне, імунологічне, доплерографічне дослідження дітей, хворих на БА, з визначенням вмісту у сироватці крові та динаміки рівнів нейропептидів Subst. P та VIP, і ІЛ-5, а також впливу нейрогенного та алергічного запалення на показники МГД у хворих на БА дітей.

Наведені у табл. 5.1 дані дозволяють зробити висновки щодо вмісту нейропептиду Subst. P, VIP та ІЛ-5 у сироватці крові дітей основної і контрольної груп. Здійснюючи аналіз отриманих даних, ми дійшли висновку, що вірогідні відмінності мали місце з боку вмісту в сироватці крові нейропептиду VIP, а саме: реєструвався статистично низький його рівень у сироватці крові хворих дітей з неконтрольованою формою БА у порівнянні зі здоровими дітьми – відповідно $0,03 \pm 0,004$ пг/ мл та $0,07 \pm 0,005$ пг/ мл ($p < 0,05$).

Рівні маркерів запалення у дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю захворювання

Показник (пг/ мл)	Здорові діти (n=20)	Хворі діти з неконтрольованим перебігом БА (n=34)	Хворі діти з контрольованим перебігом БА (n=34)
Subst. P	0,05 ± 0,009	0,045 ± 0,009	0,05 ± 0,009
VIP	0,07 ± 0,005	0,03 ± 0,004*	0,05 ± 0,027#
IL -5	0,27 ± 0,03	1,46 ± 0,24*	0,74 ± 0,1#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між групою контролю і хворих дітей з неконтрольованим перебігом БА ($p < 0,05$);
2. # – між основною групою дітей з контрольованим і неконтрольованим перебігом БА ($p < 0,05$).

Після проведеного лікування і переведення процесу у керовану форму рівень VIP статистично значуще підвищувався з $0,03 \pm 0,004$ пг/ мл до $0,05 \pm 0,027$ пг/ мл ($p < 0,05$) у порівнянні із дітьми з неконтрольованою формою БА. Різниця показників VIP у сироватці крові хворих з контрольованим перебігом БА ($0,05 \pm 0,027$ пг/ мл) та здоровими ($0,07 \pm 0,005$ пг/ мл) була статистично незначущою, тобто при досягненні контролю над перебігом бронхіальної астми рівень VIP у сироватці крові наближався до рівня здорових дітей (рис. 5.1).

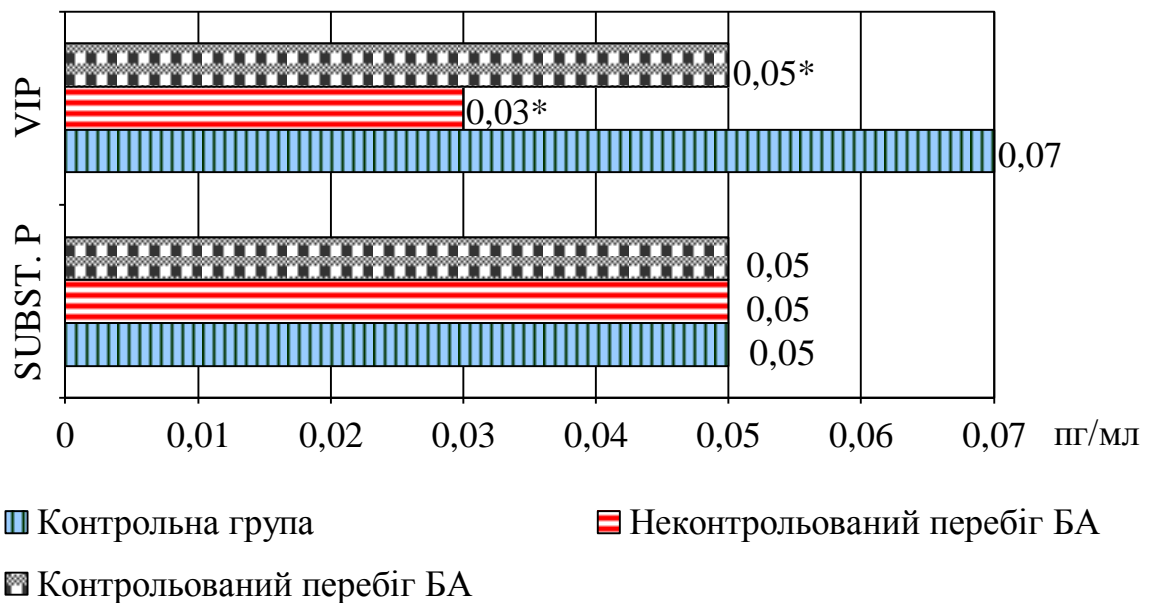


Рис. 5.1. Вміст нейропептидів VIP та Subst. P у сироватці крові дітей основної та контрольної групи.

Примітка. * – відмінності вірогідні між контрольною та основною групою дітей ($p < 0,05$).

Також реєструвався вірогідно вищий (майже у 7 разів) рівень ІЛ - 5 у сироватці крові дітей, хворих на БА, з неконтрольованою формою у порівнянні зі здоровими дітьми: відповідно $1,46 \pm 0,24$ пг/ мл та $0,27 \pm 0,03$ пг/ мл ($p < 0,05$). Перехід хвороби у контрольовану форму привів до статистично значного зниження його рівня у порівнянні з неконтрольованим періодом: відповідно $0,74 \pm 0,1$ пг/ мл та $1,46 \pm 0,24$ пг/мл ($p < 0,05$).

Різниця між дітьми, хворими на БА, з контрольованим перебігом захворювання і здоровими дітьми була статистично незначущою.

Таким чином, при досягненні контролю над захворюванням у дітей основної групи мало місце статистично значуще підвищення в сироватці крові рівня VIP та зниження вмісту ІЛ-5. Використання в якості діагностичних показників активності запального процесу визначення вмісту в сироватці крові нейропептиду VIP та ІЛ-5 дозволить патогенетично обґрунтувати ступінь керованості перебігу БА.

5.2. Гендерні особливості рівнів нейропептидів та інтерлейкіну-5 у дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від ступеня контролю захворювання

Гендерні відмінності рівнів нейропептидів та ІЛ-5 у сироватці крові надані у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Гендерні відмінності рівнів нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю захворювання

Показ- ник (пг/мл)	Здорові діти		Хворі діти з неконтрольованим перебігом БА		Хворі діти з контрольованим перебігом БА	
	Дів- чатка (n=9)	Хлоп- чики (n=11)	Дів- чатка (n =11)	Хлоп- чики (n =23)	Дів- чатка (n =11)	Хлоп- чики (n=23)
Subst. P	0,04± 0,016	0,05 ±0,016	0,04± 0,017	0,05 ± 0,009	0,05 ±0,015	0,04± 0,009
VIP	0,07 ±0,006	0,07 ±0,008	0,04± 0,015	0,03± 0,003*	0,05 ±0,013	0,05± 0,009#
ІЛ -5	0,18± 0,05	0,18± 0,02	1,10± 0,36	1,46± 0,27*	0,46± 0,10#	0,74± 0,14#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між групою здорових хлопчиків і хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між групою хворих хлопчиків і дівчаток з контрольованим та неконтрольованим перебігом БА ($p < 0,05$).

Аналіз даних табл. 5.2 свідчить, що рівні Subst. P у сироватці крові дівчаток і хлопчиків не мали статистично значущих гендерних відмінностей як у здорових дітей, так і хворих в процесі переходу хвороби від неконтрольованої до контрольованої форми. При відсутності гендерних відмінностей рівня VIP у сироватці крові здорових дітей, його рівень у сироватці крові хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА був статистично нижчий на 55,0% у порівнянні зі здоровими хлопчиками: відповідно $0,03 \pm 0,003$ пг/ мл та $0,07 \pm 0,008$ пг/ мл ($p < 0,05$). При досягненні контролю над захворюванням рівень VIP статистично значуще підвищувався у порівнянні з неконтрольованою формою – $0,05 \pm 0,009$ пг/мл та $0,03 \pm 0,003$ пг/ мл ($p < 0,05$) відповідно, і зрівнюється з рівнем VIP у сироватці крові здорових хлопчиків: відповідно $0,05 \pm 0,009$ пг/ мл та $0,07 \pm 0,008$ пг/ мл; статистично значущої різниці між останніми показниками не встановлено.

При аналізі показників вмісту IL-5 відмінностей залежно від статі у здорових дітей не встановлено. Його рівень у сироватці крові дівчаток становив $0,18 \pm 0,05$ пг/ мл та $0,18 \pm 0,02$ пг/ мл у хлопчиків. Але у хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА мало місце його підвищення майже у 8 разів у порівнянні з групою здорових: відповідно $1,46 \pm 0,27$ пг/ мл проти $0,18 \pm 0,12$ пг/ мл ($p < 0,05$). В процесі лікування рівень IL-5 у сироватці крові хлопчиків статистично знизився з $1,46 \pm 0,27$ пг/ мл – до лікування, до $0,74 \pm 0,14$ пг/ мл – після курсу протизапальної терапії ($p < 0,05$), і наближався до рівня IL-5 у здорових хлопчиків (тобто статистично значущої різниці між цими показниками не встановлено). У дівчаток, хворих на БА, спостерігались аналогічні зміни, а саме: досягнення контролю над перебігом захворювання супроводжувалось вірогідним зниженням вмісту IL-5 у сироватці крові з $1,10 \pm 0,36$ пг/ мл до $0,46 \pm 0,1$ пг/ мл ($p < 0,05$).

Результати наших досліджень дозволяють стверджувати, що гендерна схильність хлопчиків до БА може бути пов'язана зі зниженням у сироватці

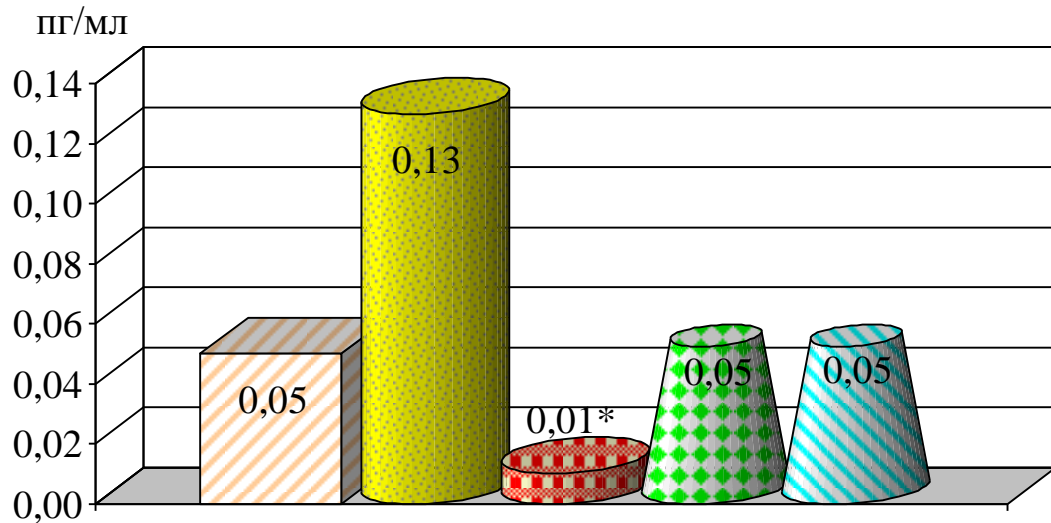
крові рівня VIP, оскільки рівень VIP мав гендерну закономірність коливань: вміст VIP був вірогідно нижчим у хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА у порівнянні зі здоровими хлопчиками. Науково доведено, що VIP є важливим регулятором бронхіального тону, найбільш потужним з відомих на даний час ендогенних бронходилататорів, який здатен протидіяти бронхоспазму при БА. Зазначений пептид розслаблює трахеобронхіальну мускулатуру і запобігає бронхоконстрикції, пригнічує вивільнення медіаторів запалення в дихальних шляхах [88, 96, 267]. Відносно IL-5 науково доведено, що він є одним із провідних цитокінів, що відповідають за диференціацію еозинофілів та активацію алергічного запалення [5, 6].

Таким чином, аналіз вмісту VIP у сироватці крові встановив гендерну залежність його коливання: VIP був статистично нижчим у хворих хлопчиків з неконтрольованою формою БА у порівнянні зі здоровими хлопчиками. Вочевидь, що схильність до БА та більш висока захворюваність на БА хлопчиків пов'язана із зниженням вмісту в сироватці крові рівня VIP як бронходилататора та медіатора нейрогенного запалення.

5.3. Показники рівнів нейропептидів та інтерлейкіну-5 у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості хвороби

Незважаючи на те, що статистично значущих відмінностей у коливаннях загального показника концентрації Subst. P в залежності від ступеня контролю перебігу БА між хворими і здоровими дітьми ми не встановили, більш ретельний аналіз визначив наявність цікавої тенденції, а саме: досягнення контролю над запаленням супроводжується вірогідно значущим зниженням його концентрації (з $0,13 \pm 0,04$ пг/л до $0,01 \pm 0,014$ пг/л, $p < 0,05$) у сироватці крові дітей, які хворіють на БА менше 5 років, тоді як досягнення контролю над захворюванням у дітей із тривалістю

хвороби понад 5 років не супроводжується аналогічними змінами рівня Subst. P (рис. 5.2).



- Контрольна група
- Тривалість БА менш 5 років, неконтрольований перебіг
- ▣ Тривалість БА менш 5 років, контрольований перебіг
- ▤ Тривалість БА понад 5 років, неконтрольований перебіг
- ▥ Тривалість БА понад 5 років, контрольований перебіг

Рис. 5.2. Динаміка вмісту Subst. P у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості хвороби.

Примітка. * – відмінності вірогідні між дітьми основної групи з контрольованим та неконтрольованим перебігом та тривалістю БА до 5 років ($p < 0,05$).

Аналіз показників рівня нейропептидів та інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на БА, в залежності від тривалості хвороби встановив, що рівень VIP у сироватці крові при тривалості хвороби до 5 років у здорових дітей був статистично вищий, ніж у хворих з неконтрольованою формою: $0,07 \pm 0,005$ пг/мл проти $0,04 \pm 0,004$ пг/мл. За умови досягнення контролю над захворюванням рівень VIP підвищився до $0,05 \pm 0,005$ пг/мл.

Різниця показників VIP у хворих з контрольованим перебігом БА ($0,05 \pm 0,005$ пг/ мл) і здоровими дітьми ($0,07 \pm 0,005$ пг/ мл) статистично незначуща (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники рівнів нейропептидів та інтерлейкінів у сироватці крові дітей, хворих на БА, в залежності від тривалості хвороби

Показник (пг/мл)	Здорові діти (n=20)	Хворі на БА діти з тривалістю хвороби до 5 років (n=11)		Хворі на БА діти з тривалістю хвороби понад 5 років (n=23)	
		Неконтрольована БА	Контрольована БА	Неконтрольована БА	Контрольована БА
Subst P	$0,05 \pm 0,009$	$0,13 \pm 0,04$	$0,01 \pm 0,014\#$	$0,05 \pm 0,009$	$0,05 \pm 0,009$
VIP	$0,07 \pm 0,005$	$0,04 \pm 0,004^*$	$0,05 \pm 0,005$	$0,03 \pm 0,005^*$	$0,05 \pm 0,004$
IL -5	$0,27 \pm 0,03$	$1,37 \pm 0,40^*$	$0,46 \pm 0,14\#$	$1,19 \pm 0,27^*$	$0,74 \pm 0,13''$

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між здоровими дітьми та хворими з неконтрольованим перебігом БА відповідної тривалості захворювання ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими на БА з неконтрольованим та контрольованим перебігом БА з тривалістю захворювання до 5 років ($p < 0,05$);

3. '' – відмінності вірогідні між хворими на БА неконтрольованого та контрольованого перебігу з тривалістю захворювання понад 5 років ($p < 0,05$).

Отже, за даними таблиці 5.3 вміст VIP при тривалості хвороби понад 5 років у дітей з неконтрольованим перебігом БА у сироватці крові статистично не відрізнявся від рівня хворих з неконтрольованою формою та

тривалістю хвороби до 5 років: $0,03 \pm 0,005$ пг/мл та $0,04 \pm 0,004$ пг/мл відповідно, тобто тривалість хвороби не впливала на його вміст. В процесі лікування у хворих з контрольованим перебігом БА він підвищувався до $0,05 \pm 0,004$ пг/мл, тобто, як у хворих з тривалістю хвороби до 5 років, наближався до рівня дітей групи контролю.

Вміст IL-5 у сироватці крові хворих з тривалістю хвороби до 5 років та неконтрольованим перебігом БА був статистично вищим, ніж у здорових дітей: $1,37 \pm 0,4$ пг/мл проти $0,27 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,05$), більш ніж у 5 разів. Після проведеного лікування та досягнення контролю над захворюванням його рівень вірогідно знизився з $1,37 \pm 0,40$ пг/мл до $0,46 \pm 0,14$ пг/мл ($p < 0,05$). Статистичної різниці між рівнями IL-5 у хворих з контрольованою формою БА та здоровими дітьми не встановлено: відповідно $0,46 \pm 0,14$ пг/мл та $0,27 \pm 0,03$ пг/мл. Тобто, можливо стверджувати, що під впливом протизапальної терапії він досяг рівня фізіологічної норми.

Вміст IL-5 у хворих з неконтрольованою БА та тривалістю хвороби понад 5 років у сироватці крові був вищим, ніж у здорових дітей, майже у 4,5 рази: відповідно $1,19 \pm 0,27$ пг/мл та $0,27 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,05$). Після досягнення контролю захворювання рівень IL-5 статистично знижувався у порівнянні з неконтрольованою формою: відповідно $0,74 \pm 0,13$ пг/мл та $1,19 \pm 0,27$ пг/мл ($p < 0,05$). Вірогідної різниці між рівнями IL-5 у хворих з контрольованим перебігом БА та здоровими дітьми також не встановлено, тобто тривалість захворювання не впливала на зниження його рівня.

Таким чином, за умови досягнення контролю над перебігом БА, незалежно від тривалості хвороби, у дітей, хворих на БА, спостерігалось підвищення рівня VIP у сироватці крові та зниження рівня IL-5 до відповідних показників здорових дітей, тоді як рівень Subst. P вірогідно знижувався при досягненні контролю над БА лише у дітей із тривалістю захворювання до п'яти років.

5.4. Взаємозв'язок вмісту у сироватці крові нейропептидів та інтерлейкіну-5 і показників мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ми встановили ряд кореляційних взаємозв'язків між вмістом у сироватці крові нейропептиду VIP та інтерлейкіну IL-5 і показниками ЕГД.

Зокрема, у дівчаток з неконтрольованою формою БА встановлені:

- зворотня помірна кореляційна залежність між V max правої ВСА та IL-5 ($r = -0,68$; $p < 0,05$), а також зворотня сильна кореляційна залежність між вказаними показниками ($r = -0,87$; $p < 0,05$) у здорових дівчаток. Встановлений характер зв'язку між V max по ВСА та IL-5 свідчить, що зниження у сироватці крові рівня IL-5, як прозапального маркера, сприяло підвищенню швидкості кровоплину по ВСА, яка є однією з магістральних судин, тобто приводило до поліпшення перфузії головного мозку;
- пряма помірна кореляційна залежність між V max лівої ВСА та вмістом у сироватці крові VIP ($r = +0,66$; $p < 0,05$), тобто зниження рівня у сироватці крові VIP, що спостерігалось при неконтрольованому перебігу БА, сприяло зниженню V max по ВСА та розвитку явищ регіонарної гіперперфузії.

У хлопчиків наявність вірогідних кореляційних взаємозв'язків вмісту у сироватці крові IL-5 та показників ГД не встановлено, але ми звернули увагу на певні тенденції взаємозв'язку вмісту у сироватці крові нейропептиду VIP та показників ЕГД.

У хлопчиків, хворих на неконтрольовану форму БА, встановлені:

- пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max правої ВСА ($r = +0,47$; $p < 0,05$);
- пряма сильна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max правої ВСА ($r = +0,71$; $p < 0,05$) при тривалості хвороби понад 5 років, тобто із збільшенням тривалості хвороби кореляційна залежність між цими показниками посилювалася до високої сили;

- пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V_{\max} лівої ВСА ($r = +0,47$; $p < 0,05$);
- пряма помірна кореляційна залежність між VIP та FV по правій ВСА ($r = +0,50$; $p < 0,05$) при тривалості БА понад 5 років, тобто можна констатувати взаємозв'язок вмісту в сироватці крові VIP не тільки з лінійною, але і з об'ємною швидкістю кровоплину по ВСА.

У хлопчиків, хворих на контрольовану форму БА, встановлена пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V_{\max} лівої ВСА ($r = +0,53$; $p < 0,05$), тобто підвищення рівня VIP, що відбувається при досягненні контролю над перебігом хвороби, сприяє підвищенню швидкості кровоплину по ВСА, а значить, сприяє поліпшенню постачання мозку киснем.

При порівнянні виявлених кореляційних залежностей між вмістом у сироватці крові IL-5, VIP та екстракраніальними показниками ГД у дівчаток та хлопчиків можливо зробити висновок, що як IL-5, так і VIP впливають на лінійну швидкість кровоплину (V_{\max}) по ВСА, але напрямок цих впливів протилежний. Статистично значуще зниження V_{\max} по правій ВСА у хворих дітей з неконтрольованим перебігом БА можливо пояснити високим вмістом у сироватці крові IL-5 та зниженням рівня VIP. Із збільшенням терміну тривалості хвороби цей зв'язок посилюється, особливо у хлопчиків: негативний зв'язок між вмістом VIP у сироватці крові відбивався вже не тільки на лінійних швидкостях, але й на об'ємних показниках ГД, а саме: на FV по ВСА. Статистично значущих коливань з боку об'ємного показника FV по ВСА у різних групах спостереження нами не виявлено, але наявність прямої помірної кореляційної залежності між рівнем VIP у сироватці крові і FV по правій ВСА у хлопчиків з неконтрольованим перебігом та тривалістю БА понад 5 років можливо розглядати як фактор ризику розвитку можливих подальших розладів екстракраніальної ГД.

Встановлено також певні особливості взаємозв'язку вмісту в сироватці крові нейропептиду VIP і показників інтракраніальної ГД у хлопчиків, а

саме: у хлопчиків з неконтрольованою формою БА, незалежно від тривалості хвороби, визначена зворотня помірна кореляційна залежність між АК V max у СМА та VIP ($r = - 0,62$; $p < 0,05$), тобто низькі рівні вмісту VIP у сироватці крові, що спостерігалися при неконтрольованій формі БА, сприяли посиленню явищ міжпівкульної асиметрії кровоплину.

У хлопчиків групи контролю виявлена зворотня сильна кореляційна залежність між V max по вені Розенталя і вмістом у сироватці крові VIP ($r = - 0,74$; $p < 0,05$), тобто у здорових хлопчиків високий рівень VIP у сироватці крові відповідає низьким швидкостям кровоплину по венах Розенталя, що може запобігати розвитку венозної дисциркуляції у здорових дітей. У хлопчиків, хворих на БА, такої фізіологічної залежності не спостерігалось, що може пояснювати розвиток явищ веностазу, які було нами доведені раніше. Об'єктивний характер виявлених взаємовідносин і наших припущень щодо ангіопротективної здатності VIP, який у фізіологічних концентраціях запобігає розвитку явищ венозної дисциркуляції, доводить наявність встановленої зворотної кореляційної залежності, але помірної сили ($r = - 0,51$; $p < 0,05$), між V max по вені Розенталя і рівнем VIP у сироватці крові здорових дівчаток.

Таким чином, у хворих дівчаток з неконтрольованим перебігом БА доведено наявність взаємозв'язків між вмістом у сироватці крові IL-5 та VIP та показниками МГД: алергічне та нейрогенне запалення сприяли зниженню V max ВСА та V max по вені Розенталя. У хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА зв'язок між вмістом в сироватці крові маркера нейрогенного запалення VIP та показниками МГД був більш вагомим: негативний зв'язок між вмістом VIP встановлено вже не лише з лінійними швидкісними показниками, але й з показником міжпівкульної асиметрії кровоплину, явищами веностазу і об'ємними показниками МГД (FV по ВСА). Також із збільшенням терміну тривалості хвороби (понад 5 років) зв'язок між вмістом VIP у сироватці крові та показниками МГД посилюється, особливо у хлопчиків. Отже, з урахуванням гендерної

значущості вмісту VIP у сироватці крові та його зв'язку із показниками МГД, у хворих хлопчиків можливо пропонувати використання визначення вмісту рівню VIP у сироватці крові як діагностичного маркера ефективності проведеного лікування і показника ступеня контрольованості перебігу БА.

Матеріали даного розділу були опубліковані в таких роботах:

1. Недельська С.М. Гендерні особливості та клініко-прогностичне значення маркерів нейрогенного та алергічного запалення у хворих на бронхіальну астму дітей / С.М. Недельська, О.Ю. Акулова, І.В. Солодова, В.І. Мазур // Здоров'є ребенка – 2014. – №6 (57). – С.43-47.

2. Акулова О.Ю. Гендерні відмінності та залежність рівнів інтерлейкинів від ступеня контрольованості бронхіальної астми у дітей / О.Ю. Акулова // Современная педиатрия. – 2014. - №5 (61). – С.157.

3. Патент України на корисну модель № 95183, МПК (2014.01) *G01N 33/00*. Спосіб оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у хлопчиків / Недельська С.М., Акулова О.Ю. (UA).; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет (UA). – Заявл. 16.06.2014., опубл. 24.10.2014р. // Промислова власність. – 2014. – № 23.

РОЗДІЛ 6

МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

6.1. Аналіз когнітивної функції мозку дітей, хворих на бронхіальну астму, за результатами проби Бурдона

Показники когнітивної функції мозку дітей, хворих на БА, у порівнянні із здоровими за результатами проби Бурдона надані в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Стан когнітивної функції мозку дітей, хворих на БА, за результатами проби Бурдона ($M \pm m$)

Показник проби	Здорові діти (n= 30)	Хворі на БА діти (n=101)
Кількість знаків за 150 сек.	439 \pm 19	438 \pm 9
Кількість помилок	7,6 \pm 1,0	10,1 \pm 0,7*
Показник рівня стійкості уваги (S)	1,32 \pm 0,06	1,27 \pm 0,03

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими на БА та здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Показник рівня стійкості уваги у дітей, хворих на БА, в цілому не відрізнявся від аналогічних показників здорових дітей (табл.6.1), але гендерний аналіз виявив такі особливості: у хворих на БА хлопчиків показник S стійкості уваги був статистично нижчим, ніж у хворих на БА дівчаток: відповідно 1,23 \pm 0,03 проти 1,39 \pm 0,04 ($p < 0,05$), за рахунок більш низької продуктивності уваги. У дівчаток, хворих на БА, показники

уваги не відрізнялися від аналогічних показників здорових дівчаток (табл.6.2).

Таблиця 6.2

Гендерні особливості стану когнітивної функції мозку дітей, хворих на БА, за результатами проби Бурдона ($M \pm m$)

Показник проби	Здорові діти		Діти, хворі на БА	
	Хлопчики (n=17)	Дівчатка (n=13)	Хлопчики (n=71)	Дівчатка (n=30)
Кількість знаків за 150 сек.	423± 25	456±29	424±11	474±15*
Кількість помилок	7,3±1,3	8,0± 1,7	10,0± 0,8	10,6± 1.2
Показник S рівня стійкості уваги	1,28±0,07	1,37± 0,09	1,23±0,03	1,39± 0,04#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між кількістю знаків за 150 с у дівчаток та хлопчиків основної групи ($p < 0,05$);
2. # – продуктивність уваги між дівчатками та хлопчиками основної групи, $p < 0,05$.

Неконтрольований перебіг захворювання, загострення і тривалість БА негативно впливали на показники уваги, а саме: показник S рівня стійкості уваги у хворих з неконтрольованою формою БА був статистично нижчим, ніж у здорових: $1,24 \pm 0,05$ проти $1,32 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). При досягненні контролю хвороби стійкість уваги підвищувалася та наближалася до рівня здорових за рахунок підвищення продуктивності уваги (табл. 6.3).

Стан когнітивної функції мозку дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від ступеня контролю захворювання за результатами проби Бурдона ($M \pm m$)

Показник проби	Здорові діти (n=30)	Діти, хворі на БА (n=101)		
		Неконтрольована БА (n=36)	Частково контрольована БА (n=29)	Контрольована БА (n=36)
Кількість знаків за 150 сек.	439±19	404±17*	431±15	465±15#
Кількість помилок	7,6±1,0	9,9±1,4	10,6±1,5	9,9±0,8
Показник S рівня стійкості уваги	1,32±0,06	1,17±0,05*	1,24±0,05	1,36±0,04#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між здоровими та хворими з неконтрольованою БА ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими з неконтрольованою та з контрольованою БА ($p < 0,05$).

Тривалість БА понад 5 років також сприяла зниженню показника рівня стійкості уваги у порівнянні зі здоровими, але період ремісії нівелював негативний вплив тривалості хвороби на стійкість уваги (табл. 6.4).

**Стан когнітивної функції мозку дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від тривалості хвороби і періоду захворювання
($M \pm m$)**

Показник проби	Здорові діти (n=30)	Загострення БА (n=54)		Ремісія БА (n=47)	
		до 5 років (n=18)	понад 5 років (n=36)	до 5 років (n=17)	понад 5 років n=30
Кількість знаків за 150 сек.	439±19	427±24	417±16	468±19	450±15
Кількість помилок	7,6±1,0	9,6±1,5	10,7±1,5	9,3±1,4	10,1±0,9
Показник S рівня стійкості уваги	1,32±0,06	1,24±0,07	1,19±0,05*	1,39±0,06	1,31±0,05#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між здоровими та хворими на БА в період загострення при тривалості хвороби понад 5 років ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими на БА в період загострення та в період ремісії при тривалості хвороби понад 5 років ($p < 0,05$).

При аналізі впливу перебігу бронхіальної астми на показники уваги встановлено, що у хлопчиків, хворих на БА, найнижчий показник стійкості уваги реєструвався при неконтрольованій формі БА і вірогідно відрізнявся від аналогічного показника здорових хлопчиків: відповідно $1,13 \pm 0,06$ та $1,28 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Під час неконтрольованого та частково контрольованого перебігу БА показники стійкості уваги у хлопчиків були

достовірно нижчими, ніж аналогічні показники хворих на БА дівчаток. У дівчаток, хворих на БА, спостерігалася специфічна динаміка: при неконтрольованій формі БА стійкість уваги була вірогідно нижче, ніж у здорових дівчаток – відповідно $1,23 \pm 0,07$ та $1,37 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), при зміні перебігу процесу від неконтрольованої до контрольованої форми показник стійкості уваги статистично підвищувався і навіть при контрольованій формі перевищував аналогічний показник здорових дівчаток (табл. 6.5).

Отже, неконтрольованість процесу, загострення та тривалість БА понад 5 років негативно впливають на когнітивні функції у хворих дітей, особливо хлопчиків, за рахунок низької стійкості та продуктивності уваги. При досягненні контролю перебігу БА стійкість уваги підвищується та наближається до рівня здорових за рахунок підвищення продуктивності уваги.

Таблиця 6.5

Гендерні особливості стану когнітивної функції мозку дітей, хворих на БА, в залежності від ступеня контролю захворювання

Показ- ник проби	Здорові діти		Діти, хворі на БА					
			Неконтрольо- вана БА		Частково контрольо-вана БА		Контрольо- вана БА	
	Хлоп- чики (n=17)	Дів- чатка (n=13)	Хлоп- чики (n=24)	Дів- чатка (n=12)	Хлоп- чики (n=20)	Дів- чатка (n=9)	Хлоп- чики (n=27)	Дів- чатка (n=9)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кіль- кість знаків	423 ± 25	456 ± 29	398 ± 23	415 ± 24	413 ± 18	476 ± 25	446 ± 17	525 ± 24
Помил -ки	7,3 ± 1,3	8,0 ± 1,7	10,6 ± 2,0	8,8 ± 1,7	10,3 ± 1,8	11,3 ± 2,7	9,3 ± 0,9	12,1 ± 1,9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Показ- ник стій- кості уваги	1,28	1,37	1,13	1,23	1,18	1,38	1,31	1,52
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,07	0,09	0,06	0,07	0,05	0,08	0,07	0,07
			*	"		^	&	#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між здоровими хлопчиками та хворими на БА хлопчиками з неконтрольованою БА ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між здоровими дівчатками та хворими дівчатками в стадії контролю БА ($p < 0,05$);

3. ^ – відмінності вірогідні між хворими на БА хлопчиками та дівчатками з частково контрольованою БА ($p < 0,05$);

4. " – відмінності вірогідні між хворими на БА дівчатками з неконтрольованою БА та хворими на БА дівчатками з контрольованим перебігом БА ($p < 0,05$);

5. & – відмінності вірогідні між хворими на БА хлопчиками та дівчатками з контрольованою БА ($p < 0,05$).

Таким чином, визначені специфічні зміни, а саме, зниження когнітивної функції мозку у дітей, хворих на БА. З урахуванням того, що клінічних проявів неврологічної патології у дітей основної групи, які перебували під нашим спостереженням, не було, розлади уваги у хворих на БА дітей потрібно розглядати як помірні (м'які) когнітивні розлади. Для досягнення контролю над БА ці медико-психологічні особливості треба враховувати всім учасникам лікувального процесу: лікарям, дитині та її батькам, але, перш за все, лікарям під час проведення санітарно-просвітньої роботи в закладах первинної медико-санітарної допомоги, при проведенні

занять в «Астма-школі» в спеціалізованих закладах медико-санітарної допомоги, при індивідуальних бесідах з хворою дитиною та її батьками.

6.2. Взаємозв'язок стану мозкової гемодинаміки, функції зовнішнього дихання, вмісту вазоінтестинального пептиду та інтерлейкіну - 5 у сироватці крові і когнітивних функцій мозку

Кореляційний аналіз дозволив встановити такі взаємозв'язки у дівчаток з неконтрольованою формою БА:

- пряму помірну кореляційну залежність між кількістю знаків та Kp^+ ($r = +0,64$; $p < 0,05$). Як нами було доведено, у дітей, хворих на БА, реєструвався низький показник Kp^+ відносно Kp^+ групи контролю, що свідчило про зниження вазодилататорного резерву судин та порушення механізмів АМК у всіх хворих на БА дітей та призводило до негативного впливу на показники уваги, який проявлявся у зниженні кількості прочитаних знаків;
- зворотню помірну кореляційну залежність між V_{max} по вені Розенталя та стійкістю уваги ($r = - 0,64$; $p < 0,05$), тобто з посиленням явищ веностазу стійкість уваги погіршувалася;
- пряму сильну кореляційну залежність між стійкістю уваги та ПОШ75 ($r = +0,76$; $p < 0,05$), тобто з погіршенням показника ПОШ75, що спостерігалось при наявності явищ бронхообструкції, погіршувалися також і когнітивні функції мозку, що, у свою чергу, призводило до зниження стійкості уваги.

У дівчаток з контрольованою формою БА встановлені:

- зворотня помірна кореляційна залежність між кількістю помилок та Kp^+ ($r = - 0,60$; $p < 0,05$). Аналізуючи показник r у хворих на БА дівчаток ($r = - 0,60$) та здорових ($r = - 0,38$), можливо зробити висновок щодо наявності ідентичної зворотної залежності. Підвищення показника вазодилататорного резерву (Kp^+) та покращення механізмів АМК приводило до зниження

кількості помилок, тобто сприяло поліпшенню когнітивних функцій мозку як у хворих на БА дівчаток, так і у здорових дітей;

– зворотня сильна кореляційна залежність між кількістю помилок та рівнем VIP у сироватці крові ($r = - 0,76$; $p < 0,05$), тобто з підвищенням вмісту VIP, що спостерігалось при контрольованому перебігу БА, кількість помилок зменшувалася. У здорових дівчаток високий вміст у сироватці крові IL-5 також негативно впливав на показники уваги.

У хлопчиків, хворих на БА, доведено наявність певних взаємозв'язків показників ГД та когнітивної функції мозку. У разі неконтрольованого перебігу БА встановлені:

– зворотня помірна кореляційна залежність між стійкістю уваги та V_{\max} по вені Розенталя ($r = - 0,43$; $p < 0,05$). Якщо порівнювати зв'язок V_{\max} по вені Розенталя та показників уваги у дівчаток ($r = - 0,64$) і хлопчиків ($r = - 0,43$), то вірогідної різниці між коефіцієнтами кореляції ми не встановили ($p < 0,05$). Отже, посилення явищ веностазу, який ми спостерігали під час неконтрольованого перебігу БА, сприяло погіршенню стійкості уваги у дітей обох статей;

– пряма помірна кореляційна залежність між кількістю помилок та АК по СМА ($r = +0,42$; $p < 0,05$). Виявлена залежність у хворих хлопчиків повторює кореляційну залежність між аналогічними показниками у здорових хлопчиків ($r = +0,71$, $p < 0,05$) і підтверджує об'єктивний характер виявлених взаємовпливів. Тобто, чим більші були наявні явища дезорганізації, а саме асиметрії кровоплину у руслах СМА, тим більшу кількість помилок припускали як здорові, так і хворі на неконтрольовану БА хлопчики.

Таким чином, у дітей, хворих на БА, когнітивні функції мозку погіршуються на тлі явищ веностазу, міжпівкульної асиметрії, зниження вазодилататорного резерву та механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Саме тому при проведенні санітарно-просвітньої роботи в закладах первинної медико-санітарної допомоги та занять в «Астма-школі»

в спеціалізованих закладах медико-санітарної допомоги слід акцентувати увагу на особливостях когнітивних функцій мозку дітей, хворих на БА.

Матеріали даного розділу були опубліковані в таких роботах:

1. Недельська С.М. Аналіз шкільної тривожності у хворих на бронхіальну астму дітей за результатами медико-психологічних діагностичних тестів / С.М. Недельська, О.Ю. Акулова // Современная педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 119 – 121.

2. Недельська С.М. Медико-психологічна характеристика особистості хворої на бронхіальну астму дитини середнього та старшого шкільного віку / С.М. Недельська, О.Ю. Акулова // Педиатрия, акушерство и гинекология. - 2012. - Т.75, № 2. – С.35-38.

3. Акулова О.Ю. Методологічні питання дослідження особистості хворої на хронічну патологію дитини шкільного віку (на прикладі бронхіальної астми) / О.Ю.Акулова // Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук. праць ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». – Запоріжжя: ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», 2012.- Вип. 79. - Т.1., Кн.1. – С. 3 – 7.

4. Недельская С.Н. Социально-психологическая адаптация детей с БА к школьному обучению/ С.Н. Недельская, Е.В. Раскина, Е.Ю. Акулова// Здоровье ребенка.–2013.– № 1 (44). – С. 85 – 91.

РОЗДІЛ 7

ТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ З УРАХУВАННЯМ ОСОБЛИВОСТЕЙ МОЗКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ХВОРИХ ДІТЕЙ

7.1. Вплив базисної терапії на стан мозкової гемодинаміки дітей, хворих на бронхіальну астму

Згідно з діючими протоколами та настановами [18, 200], лікування дітей, хворих на БА, здійснюється із використанням однієї з терапевтичних схем: із залученням інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), антилейкотрієновими препаратами (АлТр), комбінованим лікуванням (ІГКС та АлТр). Ми провели аналіз впливу базисної фармакотерапії на стан МГД у 42 дітей основної групи, хворих на БА. Згідно з поставленою метою, ми спостерігали за дітьми, які отримували у якості базисної терапії ІГКС у дозі, еквівалентній до 800 мкг на добу по бекламетазону за умови середнього та середньоважкого перебігу БА та понад 800 мкг на добу – при важкому перебігу захворювання. Також під нашим наглядом перебували діти, які отримували монотерапію АлТр препаратами (монтелукаст у вікових дозах) і комбіноване базисне лікування – ІГКС та антилейкотрієнові препарати разом. Контрольними групами порівняння були група здорових дітей (n=30), а також діти, хворі на БА, які знаходились понад один рік у стані ремісії і не приймали жодних медикаментозних препаратів з приводу БА (n=15). Результати проведеного аналізу впливу базисної протизапальної терапії (до лікування та після досягнення контролю над хворобою) на стан ЕГД та ІГД у дітей, хворих на БА, наведені у даному розділі.

Як було доведено, такий показник ЕГД, як V max по правій ВСА був статистично нижчим у хворих на БА дітей, ніж у здорових: відповідно $91,45 \pm 4,60$ см/с та $100,00 \pm 3,41$ см/с ($p < 0,05$), що свідчило про розвиток

регіонарної гіперперфузії у руслі ВСА. Ми оцінили вплив базисної фармакотерапії на показники V_{\max} по правій ВСА.

Отримані дані свідчили, що проведене лікування з використанням ІГКС і комбінованої терапії привело до підвищення V_{\max} по ВСА відповідно на 11,9% та 19,2%, тобто до покращення перфузії ГМ (табл.7.1). Однак у хворих на БА дітей, котрі у якості базисної терапії використовували АлТр–засоби, вірогідного поліпшення кровопостачання у руслах ВСА не спостерігалось: до лікування – 104,0 (91,0;106,4) см/с, після – 112,0 (91,2;115,0) см/с, $p > 0,05$.

Таблиця 7.1

Вплив базисної терапії на показники максимальної лінійної швидкості кровоплину по правій ВСА, $M \pm m$

V max ВСА (см/с)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	85,6±5,1	82,7±4,7
Після лікування	95,1±3,6*	98,6±4,0#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між хворими на БА на ІГКС- терапії до та після лікування ($p < 0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими на БА на комбінованій терапії до та після лікування.

Було також визначено вплив проведеного лікування на показник АК по СМА. Отже, у дітей, в яких для досягнення контролю над захворюванням використовували комбінацію з АлТр–препаратів та ІГКС, показник АК по СМА вірогідно знизився, на 51,6% ($p < 0,05$), тобто прояви асиметрії кровоплину були зведені до мінімуму. Базисна монотерапія АлТр–препаратами не дала такого результату, оскільки вірогідно значних коливань показника АК по СМА до (13,0 (10,2;36,8) %)

та після лікування (15,0 (11,3;26,4) %, $p>0,05$) не встановлено, така ж тенденція спостерігалася відносно терапії ІГКС (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Вплив базисної терапії на коефіцієнт асиметрії максимальної лінійної швидкості кровоплину по СМА, $M \pm m$

АК V max СМА (%)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	16,8±2,4	15,9±3,2
Після лікування	15,1±2,3	7,7±1,8*

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими на БА на комбінованій терапії до та після лікування ($p<0,05$).

Аналіз показників ЕГД у дітей, хворих на БА, свідчив про те, що об'ємні швидкості кровоплину (FV) у хворих на БА дітей були нижчими, ніж у здорових, а саме: по правій ХрА відповідно 158,35± 8,07 мл/хв проти 198,46±9,53 мл/хв ($p<0,05$); по лівій ХрА – 180,29±8,12 мл/хв проти 220,58±9,00 мл/хв ($p<0,05$). Ізольоване зниження показників об'ємного кровоплину по ХрА визначало статистично значуще зниження Posterior FV – з 412,32±32,80 мл/хв у здорових до 335,9±10,07 мл/хв у хворих на БА дітей ($p<0,05$). У хворих на БА дітей з різним ступенем контролю захворювання і тривалістю БА понад п'ять років, вірогідно знижувалися показники об'ємного кровоплину по обох хребетних артеріях, які в сумі складали FV Posterior, тому ми простежили вплив різних схем лікування на FV Posterior.

Проведене лікування з використанням АлТр–засобів позитивно не впливало на FV Posterior: до призначення терапії – 382,0 (299,0; 466,0) мл/хв., після – 375,0 (331,0; 397,0) мл/хв, $p>0,05$, як і використання двох інших схем терапії не супроводжувалось вірогідно значущим

підвищенням FV Posterior в процесі досягнення контролю над захворюванням (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Вплив базисної терапії на показники заднього об'ємного мозкового кровоплину у дітей, хворих на БА, $M \pm m$

Posterior FV (мл/хв)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	356,1±23,3	298,3±22,8
Після лікування	330,4±25,4	318,9±19,1

Таким чином, незалежно від обраної схеми терапії, у хворих на БА дітей спостерігалися явища гіперперфузії у вертебро-базиллярній зоні.

Важливим показником інтракраніальної гемодинаміки є коефіцієнт реактивності на гіперкапічне навантаження (Kp^+). Нами було встановлено, що у дітей всіх ступенів контролю БА мав місце достовірно низький показник Kp^+ відносно Kp^+ здорових дітей, що свідчило про зниження вазодилататорного резерву церебральних судин та погіршення стану механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу у всіх хворих на БА дітей. Вплив різних схем лікування на показники реактивності судин, а саме на індекс Kp^+ , наведено в табл. 7.4.

Таблиця 7.4

Вплив базисної терапії на показник коефіцієнта реактивності судин на гіперкапічне навантаження (Kp^+), $M \pm m$

Індекс Kp^+ (ум. од.)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	1,07±0,04	1,05±0,06
Після лікування	1,06±0,02	1,06±0,05

Дані табл. 7.4 свідчать, що проведене лікування ІГКС та комбінованими препаратами не призвело до статистично значущого підвищення показника $Kp+$, так саме, як і застосування АлТр–засобів: до лікування – 1,11 (1,07; 1,27), після – 1,06 (1,02; 1,13), $p>0,05$, тобто не покращило здатність судин дітей основної групи адекватно реагувати на гіперкапнію.

Було встановлено, що показники венозного кровоплину (V_{max} по венах Розенталя) у дітей основної групи перевищували нормативні і показники групи контролю, а також були стабільно високими незалежно від ступеню контролю перебігу БА, що свідчило про наявність явищ веностазу та персистуючої венозної дисгемії. Ми оцінили вплив лікування на стан венозних колекторів (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Вплив базисної терапії на показники максимальної лінійної швидкості кровоплину по вені Розенталя, $M \pm m$

V max по в. Розенталя см/с)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	20,0±0,74	21,1±1,1
Після лікування	16,9±0,61*	16,0±2,1#

Примітки:

1. * – відмінності вірогідні між хворими на БА на ІГКС- терапії до та після лікування ($p<0,05$);

2. # – відмінності вірогідні між хворими на БА на комбінованій терапії до та після лікування ($p<0,05$).

Як видно з табл. 7.5. використання ІГКС і досягнення контролю над БА сприяло вірогідному зниженню V_{max} по вені Розенталя у цієї групи хворих на 15,5% у порівнянні із неконтрольованим періодом. Досягнення контролю над захворюванням завдяки використанню комбінованої

базисної терапії сприяло зниженню V_{\max} по вені Розенталя на 24,2%, тобто можна констатувати більш вагомий позитивний вплив на показники венозного відтоку саме комбінованої терапії.

Проведене лікування з використанням АлТр терапії не поліпшило показники V_{\max} по вені Розенталя (до призначення терапії – 16,8 (15,1; 18,3) см/с, після – 16,0(13,2; 16,9) см/с, $p > 0,05$), тобто явища венозного «застою» залишилися у цієї групи дітей.

Дані щодо впливу базисної терапії на індекс Ліндегарда, показник який характеризує наявність ангіоспазму у руслі СМА, надано у табл. 7.6.

Таблиця 7.6

Вплив базисної терапії на показники індексу Ліндегарда, $M \pm m$

Індекс Ліндегарда (ум. од.)	Діти, хворі на БА	
	ІГКС (n=26)	Комбіноване лікування (n=11)
До лікування	1,50±0,08	1,23±0,09
Після лікування	1,27±0,05*	1,16±0,09

Примітка. * – відмінності вірогідні між хворими на БА на ІГКС-терапії до та після лікування ($p < 0,05$).

Застосування АлТр-препаратів не мало вірогідного впливу на індекс Ліндегарда (до лікування – 1,06 (1,05; 1,23), після – 1,48 (1,18; 1,55), $p > 0,05$), як і використання комбінованої терапії. Лише використання у якості базисної терапії ІГКС привело до вірогідного зниження у цієї групи дітей показника індексу Ліндегарда на 15,6%, а значить і проявів ангіоспазму, у порівнянні із неконтрольованим періодом.

Аналіз даних щодо ефективності впливу різних схем базисної фармакотерапії на показники ЕГД та ІГД у дітей, хворих на БА, дозволяє стверджувати, що використання жодної із зазначених схем не вплинуло на «задній» об'ємний мозковий кровоплин (табл.7.7).

Вплив базисної терапії на екстракраніальні та інтракраніальні показники гемодинаміки дітей, хворих на бронхіальну астму (умов. ознаки)

Показник МГД	Схеми базисної фармакотерапії БА		
	ІГКС	АлТр	Комбіноване лікування
V max по ВСА	+	-	+
АК по ВСА	-	-	+
FV Posterior	-	-	-
Кр+	-	-	-
V max по вені Розенталя	+	-	+
Індекс Ліндегарда	+	-	-

Примітки:

1. «+» – наявність позитивного ефекту;
2. «-» – відсутність позитивного ефекту препарату.

Отже, жодна з проаналізованих схем не запобігла виникненню явищ гіперперфузії у вертебро-базиллярній зоні у дітей, хворих на БА, і не сприяла вірогідно значущому підвищенню показника Кр+, тобто не покращила здатність судин хворих на БА дітей адекватно реагувати на гіперкапнію.

Ми також проаналізували показники гемодинаміки мозку дітей, хворих на бронхіальну астму, які знаходилися в стані ремісії і більше року не отримували протизапальну терапію.

Проведений аналіз свідчив, що низка показників, на які базисна фармакотерапія ІГКС та комбінована терапія бронхіальної астми здійснювали позитивний вплив в процесі лікування, а саме: V max по ВСА та V max по вені Розенталя, у період ремісії мали також негативну

тенденцію (погіршилися) і вірогідно відрізнялись від аналогічних показників дітей групи контролю (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Показники МГД у дітей, хворих на БА, у стані ремісії, $M \pm m$

Показники МГД	Здорові діти (n=30)	Діти, хворі на БА, у стані ремісії (n=15)
V max ВСА (см/с)	100,00±3,41	90,1±4,1*
АК V max ВСА (%)	12,33±2,55	15,24±2,8
Posterior FV(мл/хв)	412,32±32,80	347,4±20,6*
Індекс Кр+ (ум.од.)	1,18±0,02	1,13±0,05
V max по в. Розенталя (см/с)	14,4±2,8	17,5±3,5*
Індекс Ліндегарда (ум. од.)	1,30±0,05	1,20±0,09

Примітка. *– відмінності вірогідні між хворими на БА у стані ремісії та здоровими дітьми ($p < 0,05$).

Таким чином, базисна монотерапія ІГКС і комбіноване лікування позитивно впливають на 50% з проаналізованих показників МГД: покращують показники венозного відтоку на 15,5% та 24,2% відповідно у порівнянні із неконтрольованим періодом; приводять до покращення перфузії головного мозку за рахунок підвищення V max по ВСА відповідно на 11,9% та 19,2%. Комбінована терапія сприяла вірогідному зменшенню проявів асиметрії кровотоку за рахунок зниження показника АК по СМА на 51,6%, а застосування базисної терапії ІГКС привело до вірогідного зниження на 15,6% показника індексу Ліндегарда, а значить і проявів ангіоспазму, у порівнянні з неконтрольованим періодом.

Жодна із зазначених схем базисної протизапальної фармакотерапії не вплинула на «задній» об'ємний мозковий кровоплин (Posterior FV), тобто не сприяла усуненню явищ гіперперфузії у вертебро-базиллярній зоні у

дітей основної групи, а також не покращила здатність судин дітей, хворих на БА, адекватно реагувати на гіперкапнію.

Такі показники як V_{\max} по ВСА та V_{\max} по вені Розенталя у період ремісії мали негативну тенденцію (погіршилися) і вірогідно відрізнялись від аналогічних показників дітей групи контролю.

7.2. Вплив базисної терапії на активність нейрогенного запалення у дітей, хворих на бронхіальну астму

З урахуванням патогенетичної значущості нейропептиду VIP, оцінено динаміку його вмісту в сироватці крові на фоні лікування, для чого дітей основної групи, які знаходилися під клінічним спостереженням дії базисної терапії, ми дворазово обстежили методом ІФА: до та після лікування відповідними терапевтичними схемами. До контрольної групи порівняння увійшли здорові діти ($n=20$), які були обстежені методом ІФА одноразово.

Отримані дані свідчать, що використання у якості базисних препаратів ІГКС сприяло вірогідному підвищенню рівня VIP у сироватці крові хворих на БА дітей з $0,03 \pm 0,003$ пг/мл до $0,05 \pm 0,008$ пг/мл ($p < 0,05$). Після лікування ІГКС показник VIP у сироватці крові хворих на БА дітей ($0,05 \pm 0,008$ пг/мл) статистично не відрізнявся від показника VIP здорових дітей ($0,07 \pm 0,005$ пг/мл, $p > 0,05$), що відображено на рис. 7.1.

Аналогічна динаміка спостерігалася щодо рівня VIP на тлі лікування комбінованою терапією: після курсу терапії вміст рівня VIP у сироватці крові хворих на БА дітей підвищився з $0,04 \pm 0,007$ пг/мл до $0,05 \pm 0,004$ пг/мл ($p < 0,05$). Після проведеного лікування з використанням комбінованої терапії показник VIP у сироватці крові хворих на БА дітей ($0,05 \pm 0,004$ пг/мл) вірогідно не відрізнявся від показника здорових дітей ($0,07 \pm 0,005$ пг/мл, $p > 0,05$).

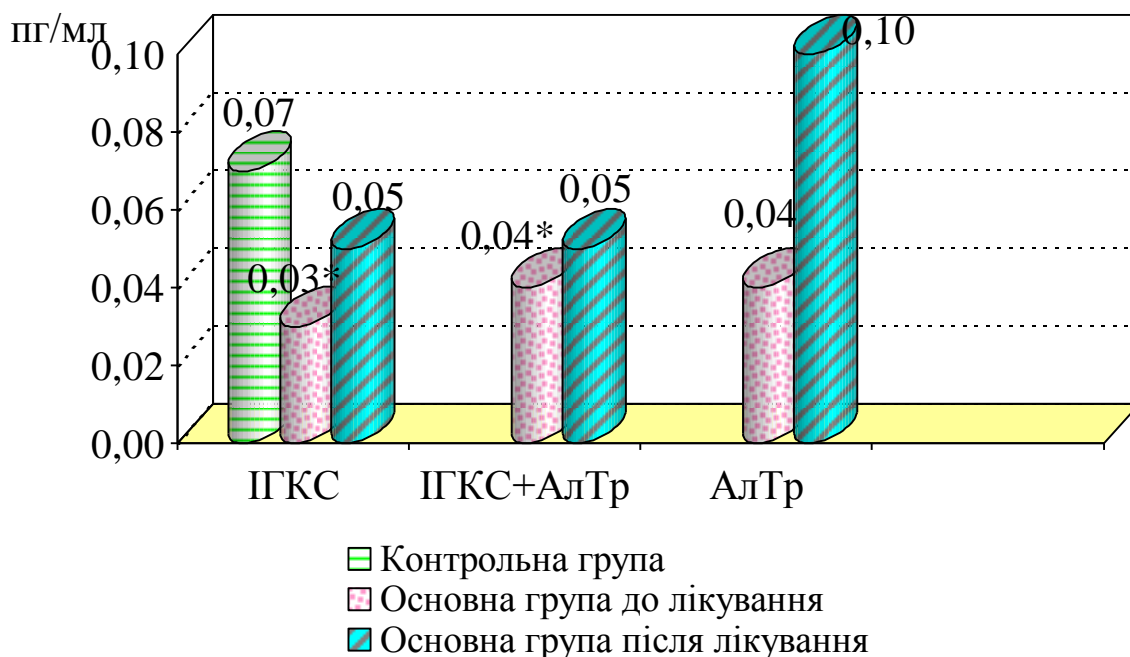


Рис. 7.1. Рівень VIP в сироватці крові дітей, хворих на БА, в залежності від схеми базисної терапії.

Примітка. * – відмінності вірогідні між дітьми контрольної та основної групи до лікування ($p < 0,05$).

Тобто базисна монотерапія ІГКС та комбіноване лікування сприяли вірогідному підвищенню рівня VIP в сироватці крові хворих на БА дітей до рівня здорових дітей, і нівелювали прояви нейрогенного запалення у дітей, хворих на БА. Ефективність лікування АлТр не доведена, тому що як до лікування, так й після, різниця рівнів VIP у сироватці крові хворих на БА дітей не була статистично вірогідною відносно здорових, що можливо пояснити невеликою кількістю спостережень у даній вибірці хворих.

Таким чином, серед проаналізованих схем базисної терапії БА базисна монотерапія ІГКС та комбіноване лікування привели до вірогідного підвищення рівню VIP у сироватці крові дітей основної групи до рівню здорових дітей, тобто найбільш ефективно впливали на активність нейрогенного запалення. Отже, при підборі базисної протизапальної терапії, можливо пропонувати використання монотерапії

ІГКС та комбінації ІГКС із АлТр–препаратами як найбільш ефективних схем позитивного впливу як на прояви нейрогенного запалення, так і на показники МГД.

Матеріали даного розділу були опубліковані в таких роботах:

Акулова О.Ю. Вплив базисної фармакотерапії на стан мозкової гемодинаміки у хворих на бронхіальну астму дітей / О.Ю. Акулова, С.М. Недельська // Здоровье ребенка. – 2015.- № 32 (61). – С.70-74.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Не зважаючи на значний прогрес у вивченні такої нозології як БА, це захворювання залишається актуальною медико-соціальною проблемою для охорони здоров'я практично всіх країн світу [17, 37, 69, 86, 90, 202]. За такими показниками, як поліетиологічність, тяжкість перебігу, складність в діагностиці, терапії та реабілітації, БА займає провідне місце серед "захворювань століття" [90, 114, 200, 203, 204]. Несприятлива динаміка захворюваності, тяжкість перебігу, летальність при БА обумовлюють постійно зростаючу увагу вчених до маловивчених патогенетичних аспектів цієї проблеми і, зокрема, порушень механізмів нервової регуляції.

Зарубіжні та вітчизняні дослідження присвячені багатьом аспектам участі нервової регуляції в патогенезі БА у дітей [66, 101, 117, 156, 196, 246]. Доведено, що напад ядухи, як один з основних клініко-патогенетичних механізмів БА, призводить до порушення ФЗД, але до цього часу не вивчено його вплив на постачання мозку киснем і не визначено, чи позначається цей вплив на МГД [104, 107, 130]. На сьогодні ні в міжнародних, ні у вітчизняних протоколах діагностики та лікування БА у дітей не вивчаються корелятивні зв'язки між гіпоксією, яка є супутником нападів та виникає на тлі порушення ФЗД, і станом МГД [46, 52, 65]. Ситуація погіршується відсутністю медичної корекції МГД у хворих на БА дітей та єдиного науково-дослідницького погляду на нормативні показники МГД у здорових дітей [73, 113].

За даними літератури, складний патогенез БА не обмежується тільки запаленням, яке розвивається внаслідок алергічних реакцій, а й містить нейрогенні механізми за участю нейропептидів, серед яких велику роль відіграє вазоінтестинальний пептид (VIP) [36, 242, 294, 275, 281]. Більшість наукових досліджень присвячено впливу нейрогенних механізмів на стан

дихальних шляхів при БА, але практично не вивчено вплив нейрогенного запалення на стан судинного русла ЦНС. Не доведена патогенетична значущість активності нейрогенного запалення у можливих патологічних змінах МГД у хворих на БА дітей в залежності від ступеня контролю, перебігу та тривалості захворювання.

У науково-дослідній літературі вказується, що у дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчатка, але не доведено патогенетичні механізми таких відмінностей [31, 90, 117]. Подальше вивчення цього питання дозволить провести ранню діагностику БА, адекватну патогенетичну терапію і дасть можливість вжити більш жорстких заходів щодо контролю над захворюванням з урахуванням гендерних особливостей перебігу БА.

Багато науково-дослідних робіт присвячено психо-вегетативним і психо-емоційним змінам особистості хворої на БА дитини та їх впливу на перебіг захворювання, але вони лише констатують факти психо-емоційних порушень та негативні когнітивні зміни у хворої на БА дитини [35, 45, 91, 92, 110]. Разом з тим, низка наукових досліджень доводить, що порушення мозкового кровообігу стають причиною формування ішемії мозку, тканинної гіпоксії та енергетичного дефіциту нейронів мозку [8, 11, 34, 135]. Результатом вказаних судинно-метаболічних розладів стає ураження структур головного мозку, що, у свою чергу, може призводити до зниження когнітивних функцій. Зниження когнітивних функцій мозку на підґрунті його ішемічного ураження доведено в терапевтичній практиці на прикладах таких розповсюджених хвороб, як гіпертонічна хвороба, хвороба Альцгеймера тощо [124, 125, 132, 144]. Таким чином, у педіатричній практиці питання впливу порушень кровообігу головного мозку на когнітивні, психічні функції та особистісні характеристики хворої на БА дитини є відкритим та малодослідженим.

Вищеперелічені аргументи доводять наукову актуальність і практичну значущість вивчення стану МГД у хворих на БА дітей, можливих змін

МГД в залежності від контрольованості перебігу і тривалості БА, взаємозв'язку активності нейрогенного запалення і стану МГД, гендерної схильності до БА, дослідження патогенетичних механізмів когнітивних змін хворої на БА дитини. Науково та практично актуальним є вивчення впливу на МГД традиційної протизапальної терапії, яку використовують в лікуванні БА.

Тому, метою нашого дослідження стало підвищення ефективності лікування та удосконалення ранньої діагностики цереброваскулярних порушень на підставі вивчення клініко-функціональних особливостей МГД у дітей, хворих на БА.

Для вирішення поставленої мети було сформовано групу спостереження із 101 дитини, хворої на БА, у віці 10-17 років. Діагноз та ступінь контролю перебігу БА встановлювалися за клінічними проявами захворювання і результатами проведених досліджень згідно із вимогами міжнародного нормативного документу GINA (2012) та наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868 [20, 195]. Групу контролю склали 30 відносно здорових дітей без наявної органічної неврологічної та алергологічної патології. Середній вік хворих на БА дітей склав $13,0 \pm 2,3$ років, а дітей контрольної групи – $12,9 \pm 2,2$ років. Серед дітей основної групи було 71 (71,0%) хлопчиків, 30 (29,0%) дівчаток. Серед дітей контрольної групи було 17 (57,0 %) хлопчиків та 13 (43,0%) дівчаток. Дослідження і спостереження відібраних пацієнтів здійснювалися двічі: первинне і повторне через три місяці.

Обстеження відібраних хворих включало загальноклінічне, у т.ч. загальноневрологічне, імунологічне (ІФА сироватки крові з визначенням концентрації нейропептидів subst. P, VIP та інтерлейкіну-5), інструментальне дослідження функції зовнішнього дихання, призначення чи/або корекція базисної терапії за потребою. Батьки і пацієнти давали згоду на участь у дослідженні та знайомились із результатами дослідження. Також обов'язковим було проведення доплерографічного дослідження

магістральних судин голови і шиї з функціональними навантажувальними тестами, медико-психологічне тестування (коректурна проба Бурдона) із заповненням відповідних анкет.

Для всебічного аналізу особливостей МГД ми провели розподіл дітей основної групи в залежності від ступеня контролю перебігу БА: неконтрольований перебіг БА встановлено у 36 осіб (хлопчиків – 24, дівчаток – 12), частково контрольований перебіг БА – у 29 осіб (хлопчиків – 20, дівчаток – 9), контрольований перебіг БА – у 36 осіб (хлопчиків – 27, дівчаток – 9).

Для оцінки особливостей клінічного перебігу БА в залежності від періоду (загострення або ремісія) і тривалості захворювання дітей розподілили таким чином: у періоді загострення БА було 54 особи, серед яких з тривалістю хвороби до 5 років 18 осіб (хлопчиків – 9, дівчаток – 9); з тривалістю хвороби понад 5 років – 36 осіб (хлопчиків – 29, дівчаток – 7); у періоді ремісії БА перебувало 47 осіб, серед яких з тривалістю хвороби до 5 років 17 осіб (хлопчиків – 9, дівчаток – 8); з тривалістю хвороби понад 5 років – 30 осіб (хлопчиків – 24, дівчаток – 6).

Для визначення активності запалення і проведення ІФА на вміст інтерлейкіну-5 та нейропептидів у сироватці крові у період загострення симптомів БА та в період досягнення контролю над захворюванням серед пацієнтів основної групи було відібрано 34 особи (хлопчиків – 23, дівчаток – 11) та 20 здорових дітей (хлопчиків – 11, дівчаток – 9).

Для аналізу впливу базисної протизапальної терапії на стан МГД було відібрано 42 хворих на БА дитини (до лікування та після досягнення контролю над хворобою). 26 дітей отримували у якості базисної терапії ІГКС у дозі до 800 мкг при перерахунку на бекламетазон при середньому та середньоважкому перебігу БА; понад 800 мкг – при важкому перебігу захворювання; 5 осіб отримували монотерапію АлТр–препаратами (монтелукаст у вікових дозах) та 11 осіб – комбіноване базисне лікування: ІГКС та антилейкотрієнові препарати. Групою порівняння у цьому випадку

були діти, хворі на БА, які знаходились понад один рік у стані ремісії і не приймали жодних медикаментозних препаратів з приводу БА (15 осіб).

Важливо зазначити, що у нашому дослідженні переважали пацієнти із клінічними проявами середнього та середньоважкого перебігу БА та становили 68,3 % (69 осіб) від усіх хворих на БА дітей основної групи.

Аналіз структури супутньої патології у 31 (30,7%) дітей основної групи встановив наявність інфекційно-запальних та алергічних захворювань ЛОР-органів. Діагноз алергічного риніту встановлений у 13 (12,9 %) дітей, риносинуситу – у 4 (4,0%), хронічного тонзиліту – у 10 (10%) і хронічного аденоїдиту – у 5 (5,0%). Згідно з концепцією «united airways, one way-one disease», на момент обстеження ми також визначали певний відсоток хворих дітей, у яких БА поєднувалась з алергічним ринітом, а саме у 13 осіб (12,9%) [91]. Серед іншої супутньої алергопатології у 12 (11,9%) обстежених дітей спостерігався atopічний дерматит, 29,0 (29,3%) пацієнтів страждали на харчову алергію, 18 (17,8%) – на інсектну, у 14 (13,9%) хворих відмічалася алергія на ліки.

Звертали увагу на особливості перинатального анамнезу, у т.ч. патологічного перебігу вагітності, патології періоду новонародженості тощо. У 60 (59,4%) дітей батьки або найближчі родичі страждали, принаймні, на один із проявів алергічних захворювань. В анамнезі у 19 (18,8%) дітей, що знаходились під нашим наглядом, був обтяжений перинатальний анамнез, але на початок дослідження діти не висловлювали скарг неврологічного характеру, а при загальному неврологічному дослідженні не було виявлено проявів неврологічної патології.

Згідно з результатами оцінки анамнезу життя та хвороби пацієнтів, несприятливі житлово-побутові умови виявлені у 24 (23,8%) хворих, у інших дітей умови проживання були добрими і задовільними, 22 (21,7%) дітей були з неповних сімей. У 26 (25,7 %) дітей, незважаючи на наявність алергічних захворювань, постіль була повністю або частково пір'яною. У житлових приміщеннях 18 (17,8%) пацієнтів, за даними анкетування, були

присутні ознаки цвілі та/або суб'єктивно відчувався запах вологості. Нерідко ми зіштовхувалися з дефектами догляду, відсутністю прагнення до загартування та мінімального дозованого фізичного навантаження дитини, гіперопікою з боку батьків, що сприяли схильності їх дітей до виникнення психо-емоційних розладів і до розвитку у них серцево-судинних ускладнень.

За результатами нашого дослідження були виявлені такі особливості показників екстракраніальної ГД: знижена лінійна швидкість кровоплину (V_{\max}) по правій внутрішній сонній артерії (BCA) відносно здорових дітей на 8,5% – відповідно $91,45 \pm 4,60$ см/с та $100,00 \pm 3,41$ см/с ($p < 0,05$). Зниження V_{\max} по правій BCA не позначалося на FV Anterior при всіх ступенях контролю БА. Коефіцієнт асиметрії (AK) по BCA у хворих на БА перевищував відповідний показник здорових дітей на 54,4% ($19,04 \pm 3,65\%$ проти $12,33 \pm 2,55\%$, $p < 0,05$). З доведеною відсутністю вірогідної різниці у діаметрах BCA у дітей основної та контрольної груп цей факт можливо пояснити розвитком доклінічних проявів ангіодистонії у дітей, хворих на БА. Встановлені знижені показники об'ємного мозкового кровоплину (FV) у басейнах хребетних артерій (ХрА): FV по правій ХрА на 22,7% – $153,35 \pm 6,31$ мл/хв проти $198,46 \pm 9,53$ мл/хв у здорових дітей ($p < 0,05$); FV по лівій ХрА на 22,7% – відповідно $170,29 \pm 6,47$ мл/хв та $220,58 \pm 9,00$ мл/хв ($p < 0,05$). Ізольоване зниження показників FV по ХрА визначало вірогідно значуще зниження заднього об'ємного кровоплину (Posterior FV) на 21,6%: у хворих на БА дітей: $323,64 \pm 10,07$ мл/хв проти $412,32 \pm 32,80$ мл/хв у здорових ($p < 0,05$). Виявлені порушення екстракраніальної гемодинаміки свідчили про розвиток регіонарної гіпоперфузії у вертебробазиллярній зоні мозку і повинні розглядатись як предиктор виникнення доклінічних проявів цереброваскулярних порушень у даного контингенту хворих.

Визначено, що неконтрольованість перебігу БА та тривалість БА понад п'ять років негативно впливали на екстракраніальні гемодинамічні

показники. У хворих на БА дітей з тривалістю хвороби менше ніж п'ять років V_{\max} по правій ВСА була вірогідно вищою ($102,80 \pm 4,03$ см/с), ніж у хворих на БА дітей з тривалістю хвороби понад п'ять років ($94,20 \pm 3,96$ см/с, $p < 0,05$), тобто показник був більш пластичним і легше досягав нормативних значень за умови досягнення контролю та тривалості захворювання до 5 років. Негативні зміни FV Posterior також були більш виражені у хворих з неконтрольованим перебігом БА з тривалістю хвороби понад 5 років у порівнянні із здоровими дітьми: відповідно $320,55 \pm 23,66$ мл/хв та $412,32 \pm 32,80$ мл/хв, $p < 0,05$. Після досягнення контролю над БА він зростав у хворих дітей до $357,00 \pm 22,23$ мл/хв, але також був статистично значно меншим у порівнянні із здоровими дітьми. Досягнення контролю над захворюванням не сприяло покращенню показників МГД у басейнах ХрА (V_{\max} по обох ХрА, Posterior FV) до рівня здорових дітей, як у хворих хлопчиків, так і хворих дівчаток. Так, у хлопчиків з контрольованим перебігом БА мало місце статистично значуще зниження показника Posterior FV до $315,73 \pm 44,14$ мл/хв у порівнянні із показником здорових хлопчиків: $438,00 \pm 50,08$ мл/хв ($p < 0,05$), тобто навіть в стадії контролю Posterior FV у хлопців, хворих на БА, був статистично нижчим на 28,1% відносно здорових хлопчиків.

Проведений кореляційний аналіз підтверджував безпосередній зв'язок порушень ФЗД та показників ЕГД у дітей, хворих на БА, обох статей: лінійних, об'ємних швидкостей кровоплину, показників ангіодистонії. У хлопчиків негативні зміни показників ФЗД супроводжувались порушенням ЕГД раніше, ніж у дівчаток: при тривалості хвороби вже менше п'яти років. Також у хлопчиків наявні порушення ФЗД сприяли негативним змінам більшої кількості показників кровоплину, серед яких чотири об'ємні показника МГД: FV по правій ХрА, Anterior FV, Posterior FV та eFV, а у дівчаток – два об'ємні показника МК: FV по лівій ХрА та Posterior FV.

Негативні зміни показників ФЗД сприяли розвитку гемодинамічних порушень за ішемічним типом у вертебробазиллярній зоні (у басейнах обох ХрА, зниженню Posterior FV) у дітей обох статей, а саме: у хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА встановлені прямі сильні кореляційні залежності між FV по правій ХрА та індексом Тіффно при тривалості захворювання до 5 років ($r = +0,83$; $p < 0,05$); між FV Posterior та індексом Тіффно ($r = +0,89$; $p < 0,05$); між eFV та індексом Тіффно ($r = +0,83$; $p < 0,05$) за умови тривалості хвороби до 5 років. У дівчаток з контрольованим перебігом БА були встановлені: пряма сильна кореляційна залежність між FV по лівій ХрА та індексом Тіффно ($r = +0,81$; $p < 0,05$), пряма помірною кореляційна залежність між FV Posterior та індексом Тіффно ($r = +0,68$; $p < 0,05$).

Особливостями інтракраніальної ГД у дітей, хворих на БА, були низькі показники Kp^+ та підвищені показники венозного кровоплину (V max по вені Розенталя) відносно групи контролю. З метою визначення адаптаційних можливостей системи МГД ми провели оцінку судинно-мозкової реактивності хворих на БА дітей, тобто здатності судин мозку реагувати на мінливі умови функціонування, а саме: дослідили стан реактивності різних ланок судинного русла головного мозку при гіпоксично-гіперкапічних навантаженнях (впливах), які є неодмінним супутником такого захворювання, як БА. Зміни газового та кислотно-лужного стану крові є тригерами, які запускають механізми нервово-рефлекторної, гуморальної, метаболічної та міогенної регуляції судинного тонуусу і церебрального кровообігу [127, 132, 134, 289]. Саме тому, окрім запису доплерограми в стані спокою хворого, додатково було проведено проби із затримкою дихання з визначенням коефіцієнта реактивності при функціональному тесті з гіперкапічним навантаженням (Kp^+).

Встановлено, що у дітей всіх ступенів контролю БА були вірогідно низькі показники Kp^+ у порівнянні із здоровими дітьми, а саме: у хворих з неконтрольованою БА – на 8,0% ($p < 0,05$); у хворих з частково

контрольованою формою БА – на 9,4% ($p < 0,05$); у хворих з контрольованою формою БА – на 8,5% ($p < 0,05$). Тобто у дітей, хворих на БА, незалежно від ступеню контролю БА, мав місце достовірно низький показник Kp^+ відносно Kp^+ здорових дітей, що свідчило про зниження вазодилататорного резерву і порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Виявлені вірогідні відмінності Kp^+ між хворими та здоровими хлопчиками: відповідно $1,07 \pm 0,02$ та $1,16 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а також хворими хлопчиками та хворими дівчатками: відповідно $1,07 \pm 0,02$ та $1,13 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Отже, Kp^+ був статистично нижчим у хворих хлопчиків порівняно із здоровими хлопчиками, а також хворими на БА дівчатками, у зв'язку з чим хворі на БА хлопчики повинні розглядатись як контингент підвищеного цереброваскулярного ризику також за результатами проби з гіперкапнічним навантаженням.

Проба з гіперкапнічним навантаженням традиційно вважається «золотим стандартом» для оцінки ауторегуляції МГД [113, 122, 214]. Але отримані нами дані доводять, що у всіх хворих на БА дітей показники Kp^+ відповідали негативній реакції на гіперкапнічне навантаження і свідчили про відсутність у них фізіологічно очікуваної реакції на гіперкапнію, тому проба з гіперкапнічним навантаженням була малоінформативною для оцінки ауторегуляції МГД у хворих на БА дітей.

Показники венозного кровоплину (V_{max} по вені Розенталя) у всіх дітей основної групи були вищі, ніж 15,0 см/с, що, згідно з літературними даними, є доплерографічними патернами венозної дисгемії [73, 113]. Тривалість хвороби понад 5 років, навіть у стадії контролю, негативно впливала на венозний відтік та не нівелювала явища дисгемії, тобто структури головного мозку у таких хворих знаходилися в стані гіпоксії за рахунок явищ персистуючої венозної дисгемії і веностазу навіть за умови досягнення контролю над БА.

На сучасному етапі ані серед вітчизняних, ані серед іноземних авторів немає систематизованих наукових досліджень з питань особливостей МГД

у хворих на БА дітей. Дослідження стану ЦНС у дітей, хворих на БА, проводилися або на підґрунті застарілих методів, яким є, наприклад, реоенцефалографія, або з використанням УЗД, але знов – у порівнянні із такими вже несучасними методами візуалізації як реоенцефалографія та електроенцефалографія [19, 35,41, 59, 83]. Порівнювати наші дані можливо було б за рахунок екстраполяції відповідних даних у дорослих, хворих на БА, але й ці дані поодинокі та розрізнені [104, 107, 130]. Так, М. О. Папп вивчав вензний МК методом УЗД у дорослих, хворих на БА, в різні періоди захворювання [104]. Виявлено, що у міру зростання тяжкості захворювання посилювалися порушення МГД в басейнах сонних і хребетних артерій, які проявлялися зниженням систолічного кровоплину, підвищенням судинного опору та утрудненням вензного відтоку. Тобто дослідження цього автора підтверджували наші дані щодо порушень МГД в басейнах ХрА та вензного відтоку.

Особливості МГД при БА у дітей ряд авторів вивчали за умов супутньої неврологічної патології [19, 136]. Так, Є. Ю. Брискіною, 2009 р. була проведена оцінка церебральних гемодинамічних порушень у дітей, хворих на БА, з патологією шийного відділу хребта перинатального генезу [19]. МГД характеризувалася діагностично значущою асиметрією, підвищенням резистивного індексу, зниженням лінійної швидкості кровоплину в судинах вертебро-базиллярного басейну, компенсаторним збільшенням перфузії в каротидній системі. Але порівнювати наші дані зі вказаними літературними некоректно, оскільки не доведено, що первинно визначає специфіку МГД у дітей, хворих на БА: перебіг БА чи супутня неврологічна патологія.

Особливості МГД у дітей, хворих на БА, були досліджені нами з використанням сучасної інструментальної бази: ультразвукової доплерографії і дуплексного сканування магістральних судин головного мозку. На підґрунті цієї бази за підсумками роботи розроблені і впроваджені у практику нові підходи в діагностиці порушень

кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на БА, які закріплені деклараційним патентом України на корисну модель № 95183, МПК (2014.01) G01N 33/00 «Спосіб діагностики порушень кровопостачання головного мозку у дітей, хворих на БА». Патентом визначені ключові доплерографічні патерни опису МГД у дітей, хворих на БА, а саме: доведено необхідність визначення FV по ХрА та Posterior FV у дітей віком 10-17 років, що забезпечить підвищення достовірності діагностики судинної патології у даного контингенту хворих. Наукові дослідження щодо аналізу особливостей гемодинаміки головного мозку при ішемічних ураженнях ЦНС доводили, що за рахунок анатомічних особливостей мозку первинні ознаки порушень його кровоплину починаються саме у вертебробазиллярному басейні [34, 39, 55, 56, 65]. Отримані нами дані підтверджують літературні. Ось чому визначення показників FV, а саме у руслах ХрА, запропонованим способом є більш специфічним та селективним у визначенні змін показників екстракраніальної гемодинаміки у дітей, хворих на БА.

За підсумками роботи визначено доцільність використання ультразвукової доплерографії і дуплексного сканування магістральних судин головного мозку у хворих на БА дітей, особливо хлопчиків, при диспансерному їх спостереженні як контингенту із підвищеним ризиком виникнення цереброваскулярних порушень. Включення дослідження стану МГД у хворої на БА дитини до плану лікувально-оздоровчих заходів забезпечить ранню діагностику цереброваскулярних порушень.

Дослідження останніх років значно розширили уявлення щодо етіології та патогенезу БА, однак, не зважаючи на досягнуті успіхи у вивченні БА, рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним [90, 200].

Складний патогенез БА включає механізми алергічного та нейрогенного запалення з участю нейропептидів. З лейкоцитарних медіаторів, які реалізують механізми алергічного запалення, одним з

найбільш патогенетично важливих є інтерлейкін-5 (IL-5), серед медіаторів нейрогенного запалення – нейропептиди Subst. P та VIP [25, 101, 171, 178, 178, 195].

У науково-дослідницькій літературі вказується, що у дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчатка, але патогенетичні механізми таких відмінностей не доведені [31, 90, 117]. Проведені нами дослідження свідчили, що концентрація VIP у сироватці крові мала гендерну закономірність коливань: його рівень у сироватці крові був статистично нижчим у хворих хлопчиків з неконтрольованою формою БА ($0,03 \pm 0,003$ пг/мл) у порівнянні зі здоровими хлопчиками ($0,07 \pm 0,008$ пг/мл, $p < 0,05$), тоді як статистично достовірних коливань цього маркера у здорових та хворих на БА дівчаток ми не визначили. У науково-дослідній літературі також доведено, що патогенетична роль нейромедіатора VIP пов'язана з регуляцією бронхіального тону, здатністю розслабляти трахеобронхіальну мускулатуру і запобігати бронхоконстрикції [40, 267, 274, 276]. Встановлені нами вірогідно низькі рівні VIP в сироватці крові хлопчиків можуть визначати та пояснювати більшу схильність саме хлопчиків до захворювання на БА.

Проведені нами дослідження встановили коливання рівнів VIP та IL-5 в залежності від перебігу БА. Реєструвався статистично значущий низький рівень нейропептиду VIP у сироватці крові хворих дітей з неконтрольованою формою БА у порівнянні зі здоровими дітьми: відповідно $0,03 \pm 0,004$ пг/мл та $0,07 \pm 0,005$ пг/мл ($p < 0,05$). Після проведеного лікування і переведення процесу у керовану форму рівень VIP статистично значуще підвищувався з $0,03 \pm 0,004$ пг/мл до $0,05 \pm 0,027$ пг/мл ($p < 0,05$) у порівнянні з дітьми з неконтрольованою формою БА. Різниця показників VIP у сироватці крові хворих з контрольованим перебігом БА ($0,05 \pm 0,027$ пг/мл) і здорових ($0,07 \pm 0,005$ пг/мл) була статистично незначущою, тобто при досягненні контролю над перебігом БА рівень VIP у сироватці крові наближався до рівня здорових дітей.

Також реєструвався вірогідно вищий (майже у 7 разів) рівень IL-5 у сироватці крові хворих на БА дітей з неконтрольованою формою у порівнянні зі здоровими дітьми: відповідно $1,46 \pm 0,24$ пг/мл та $0,27 \pm 0,03$ пг/мл ($p < 0,05$). Досягнення контролю над перебігом захворювання привело до статистично значущого зниження його рівня у порівнянні з неконтрольованим періодом: відповідно $0,74 \pm 0,1$ пг/мл та $1,46 \pm 0,24$, $p < 0,05$.

Встановлено наявність гендерних особливостей вмісту VIP у сироватці крові дітей, хворих на БА. У хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА рівень VIP був вірогідно нижчим на 55,0% у порівнянні зі здоровими хлопчиками (відповідно $0,03 \pm 0,003$ пг/мл та $0,07 \pm 0,008$ пг/мл, $p < 0,05$). При досягненні контролю над захворюванням рівень VIP статистично значуще підвищувався до $0,05 \pm 0,009$ пг/мл і зрівнювався з рівнем VIP у сироватці крові здорових хлопчиків ($p > 0,05$). У дівчаток статистично значущої різниці між останніми показниками не встановлено. Вочевидь, що схильність до БА та більш висока захворюваність на БА хлопчиків може бути пов'язана зі зниженням вмісту в сироватці крові рівня VIP як потужного бронходилататора і медіатора нейрогенного запалення.

Незважаючи на те, що вірогідних відмінностей коливань загального показника концентрації Subst. P залежно від ступеня контролю перебігу БА між основною та контрольною групою дітей ми не встановили, більш ретельний аналіз визначив наявність цікавої тенденції: досягнення контролю над запаленням супроводжувалося вірогідно значущим зниженням концентрації Subst. P (з $0,13 \pm 0,04$ пг/л до $0,01 \pm 0,014$ пг/л; $p < 0,05$) у сироватці крові дітей основної групи, які хворіють на БА менше 5 років, тоді як досягнення контролю над захворюванням у дітей із тривалістю хвороби понад 5 років не супроводжувалося аналогічними змінами рівню Subst. P.

Літературні дані доводять вплив медіаторів запалення VIP та IL-5 на бронхолегеневу систему дітей, хворих на БА: викликають запалення

бронхів, бронхіальну обструкцію, гіперреактивність дихальних шляхів [14, 222, 242, 275, 279, 294]. Але до цього часу відсутні системні наукові дослідження вмісту у сироватці крові VIP та IL-5 та їх впливу на зміни стану МГД у хворих на БА дітей, не досліджено вплив запального процесу на судинну систему мозку. У дослідженні доведено наявність взаємозв'язку між вмістом у сироватці крові VIP та IL-5 і показниками МГД у дітей, хворих на БА, встановлено наявність гендерних відмінностей їх впливу. У дівчаток, хворих на БА, встановлено наявність зв'язку показників МГД із вмістом у сироватці крові як нейропептиду VIP, так і IL-5; у хлопчиків, хворих на БА, – лише нейропептиду VIP. У дівчаток з неконтрольованим перебігом БА встановлені такі зв'язки: між вмістом у сироватці крові IL-5 та V max правої ВСА – зворотня помірна кореляційна залежність ($r = - 0,68$; $p < 0,05$), тобто зниження рівня IL-5, як прозапального маркера, сприяло підвищенню швидкості кровоплину по ВСА, що приводило до поліпшення перфузії головного мозку; між рівнем VIP у сироватці крові та V max лівої ВСА – пряма помірна кореляційна залежність ($r = +0,66$; $p < 0,05$) при тривалості БА до 5 років. Тобто зниження рівня VIP у сироватці крові як бронходилататора, що спостерігалось при неконтрольованому перебігу БА, сприяло зниженню V max по ВСА, а значить, і посиленню проявів регіонарної гіпоперфузії у каротидному басейні.

У хлопчиків, хворих на неконтрольовану форму БА, були встановлені:

- пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max правої ВСА ($r = +0,47$; $p < 0,05$);
- пряма сильна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max правої ВСА ($r = +0,71$; $p < 0,05$) при тривалості хвороби понад 5 років, тобто із збільшенням тривалості хвороби кореляційна залежність між цими показниками посилювалося до високої сили;
- пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max лівої ВСА ($r = +0,47$; $p < 0,05$);

– пряма помірна кореляційна залежність між VIP та FV по правій ВСА ($r = +0,50$; $p < 0,05$) при тривалості БА понад 5 років, тобто можна констатувати взаємозв'язок вмісту у сироватці крові VIP не тільки з лінійною, але й з об'ємною швидкістю кровоплину по ВСА.

У хлопчиків, хворих на контрольовану форму БА, встановлена пряма помірна кореляційна залежність між вмістом у сироватці крові VIP та V max лівої ВСА ($r = +0,53$; $p < 0,05$), тобто підвищення рівня VIP, що відбувається при досягненні контролю над перебігом хвороби, сприяло підвищенню швидкості кровоплину по ВСА, а значить, сприяло поліпшенню кровопостачання головного мозку.

Доведена у нашому дослідженні участь VIP в процесах функціонування МГД дітей, хворих на БА, підтверджувалася поодинокими науковими дослідженнями в галузях нейрофізіології та неврології [4, 41, 54, 63, 136]. Так, L. Edvinsson ще в 1994 р. відніс цей пептид до «періваскулярних нейропептидів» [151, 186]. Літературні дані свідчать про те, що «періваскулярні нейропептиди» диференційно беруть участь у виснаженні ауторегуляторних механізмів мозкового кровоплину в якості одного з важливих факторів розвитку пізнього ангіоспазму, що спостерігалось після субарахноїдальних крововиливів [233, 254, 289]. Такі автори, як С.М. Кузнєцова (2011), J. Yang (2011), W. Jiang (2014), W.J. van der Spuy (2012), P. Zamboni (2009), встановили надзвичайно сильний нейропротекторний та протизапальний потенціал цього нейропептиду [63, 148, 150, 187, 290]. Цей захисний ефект може бути пов'язаний з ослабленням апоптозу, підвищенням ангіогенезу після осередкової ішемії головного мозку за рахунок збільшення білків - чинників зростання ендотелію судин. Як нами було доведено, у хворих на БА дітей спостерігалось зниження рівня VIP у сироватці крові та, як наслідок, нейропротекторний його ефект у дітей з БА був низьким, про що свідчили відповідні кореляційні зв'язки між показниками перебігу БА та показниками МГД.

З урахуванням доведених нами гендерних особливостей коливань VIP у сироватці крові, наявності негативних зв'язків між вмістом VIP у сироватці крові і перебігом захворювання та показниками МГД, запропоновано спосіб оцінки рівня контролю БА у хлопчиків, хворих на БА, на підґрунті визначення динаміки вмісту у сироватці крові VIP як маркера нейрогенного запалення (деклараційний патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) А61В 8/00 «Спосіб оцінки рівня контролю над бронхіальною астмою у хлопчиків»). Задекларований спосіб враховує гендерні особливості діагностики БА, який включає проведення ІФА крові до та після 3-х місяців лікування і визначення у сироватці крові діагностичного маркера VIP. При зміні перебігу хвороби на контрольовану форму має місце статистично значуще підвищення рівня VIP у сироватці крові у порівнянні з групою здорових хлопчиків і наближення до рівня здорових. Використання в якості показника активності перебігу БА нейропептиду VIP є сучасним підходом, який дозволить патогенетично обґрунтувати ступінь керованості цього захворювання. Якщо рівень VIP у сироватці крові складає 0,07 пг/мл і вище, перебіг БА потрібно вважати контрольованим, а базисну терапію оцінюють як ефективну, що дозволяє зменшити її обсяг і перейти на попередній ступінь лікування (терапія step down). Якщо в процесі лікування концентрація VIP у сироватці крові складає 0,03 пг/мл і нижче – констатують неконтрольований перебіг БА, що потребує перегляду базисної протизапальної терапії і вживання більш жорстких засобів щодо контролю над захворюванням (терапія step up). Коливання концентрації VIP у сироватці крові в межах 0,03 – 0,07 пг/мл свідчить про частково контрольований перебіг БА у хлопчиків. Визначення концентрації VIP до та після лікування БА у сироватці крові хворих хлопчиків забезпечить підвищення достовірності і селективності оцінки рівня контролю БА та уникнути цереброваскулярних ускладнень у даного контингенту хворих.

Запропонований нами спосіб оцінки рівня контролю БА у хлопчиків, хворих на БА, на підґрунті визначення динаміки вмісту у сироватці крові маркера нейрогенного запалення VIP корелює із дослідженнями окремих авторів, які пропонують використання VIP в якості маркера різних патологічних змін у функціонуванні ЦНС: ішемічних ушкоджень мозку, у тому числі інсульту [169, 272]. Впровадження методики контролю БА на підґрунті визначення динаміки рівнів VIP у сироватці крові буде продовженням перспективного наукового напрямку сучасної нейрофізіології та медицини.

Існуючі стандарти і протоколи лікування дитини, хворої на БА, орієнтовані на окрему нозологічну одиницю і, зазвичай, ігнорують соматичні та психологічні компоненти особистості дитини. Успіх вирішення проблеми лікування і реабілітації хворої дитини залежить в значній мірі від того, наскільки системно і повно будуть описані соматичні, психологічні компоненти її особистості та когнітивні функції мозку. Ми дослідили вплив порушень МГД на когнітивні функції у хворих на БА дітей. Під нашим наглядом знаходилися хворі на БА діти шкільного віку (10-17 років). Для медико-психологічної характеристики особистості хворої на хронічну патологію дитини шкільного віку важливе значення має стан когнітивних функцій мозку, у тому числі продуктивність і стійкість уваги. На підґрунті медико-психологічного тестування за методикою проби Бурдона, УЗ-дослідження МГД, кореляційного аналізу проведено комплексне дослідження когнітивного стану мозку хворих на БА дітей і досліджено вплив комплексу чинників (перебігу та тривалості БА, гендерних особливостей, показників МГД, ФЗД, активності нейрогенного та алергічного запалення) на когнітивні функції їх мозку.

За результатами проби Бурдона виявлено такі особливості когнітивних функцій дітей основної групи: знижена концентрація уваги, про що свідчила вірогідно підвищена кількість помилок: $10,1 \pm 0,7$ проти $7,6 \pm 1,0$ у здорових ($p < 0,05$); показник рівня стійкості уваги у хворих з

неконтрольованою формою БА був статистично нижчим, ніж у здорових: $1,13 \pm 0,06$ та $1,28 \pm 0,07$ відповідно ($p < 0,05$). Негативно впливали на показники рівня стійкості уваги період загострення і тривалість БА понад 5 років. Доведено певні гендерні особливості когнітивних функцій хворих на БА дітей: у хлопчиків, хворих на БА, показник стійкості уваги був статистично нижчим, ніж у дівчаток, хворих на БА, – відповідно $1,23 \pm 0,03$ проти $1,39 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) за рахунок більш низької продуктивності уваги: відповідно 424 ± 11 та 474 ± 15 ($p < 0,05$). У стадіях неконтрольованої і частково контрольованої БА показники стійкості уваги у хлопчиків були достовірно нижчі, ніж аналогічні показники хворих на БА дівчаток. Все вищезазначене дозволяє зробити висновок щодо зниження когнітивних функцій мозку у дітей, хворих на БА. З урахуванням того, що клінічних проявів неврологічної патології у хворих на БА дітей, які перебували під нашим спостереженням, не було – розлади уваги у дітей, хворих на БА, потрібно розглядати як помірні (м'які) когнітивні розлади. Для досягнення контролю над перебігом БА ці медико-психологічні особливості хворих дітей треба враховувати всім учасникам лікувального процесу: дитині та її батькам, але, перш за все, лікарям під час проведення лікувальної, санітарно-просвітньої роботи в медичних закладах, при проведенні занять в «Астма-школі», при індивідуальних бесідах з хворою дитиною та її батьками.

Сучасні літературні дані підтверджують доведені нами факти негативних когнітивних змін особистості хворої на БА дитини, але питання впливу порушень кровоплину головного мозку на когнітивні, психічні функції та особистісні характеристики хворої на БА дитини є відкритими та недостатньо дослідженими [35, 61, 236, 245, 277]. Так, за даними електроенцефалографії констатовані факти функціональної міжпівкульної асиметрії головного мозку у хворих на БА, але не доведено наявності патогенетичного зв'язку психопатологічної симптоматики у хворих на БА дітей з вище зазначеними чинниками [1, 22].

Ми довели, що у дітей, хворих на БА, на продуктивність, концентрацію і рівень стійкості уваги негативно впливали явища веностазу і міжпівкульної асиметрії, зниження вазодилататорного резерву і механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Так, у дівчаток з неконтрольованою формою БА встановлені: пряма помірна кореляційна залежність між продуктивністю уваги та Kp^+ ($r = +0,64$; $p < 0,05$), досягнення контролю над захворюванням супроводжувалося підвищенням вазодилататорного резерву і поліпшенням механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу, що приводило до поліпшення концентрації уваги і проявлялося зменшенням кількості помилок та появою зворотної помірної кореляційної залежності між вказаними показниками ($r = - 0,60$; $p < 0,05$). Також у дівчаток з неконтрольованим перебігом хвороби виявили зворотню кореляційну залежність середньої сили між V_{max} по вені Розенталя та стійкістю уваги ($r = - 0,64$; $p < 0,05$), тобто посилення явищ веностазу сприяли погіршенню стійкості уваги.

У хлопчиків з неконтрольованою формою БА встановлені: зворотня кореляційна залежність середньої сили між стійкістю уваги та V_{max} по вені Розенталя ($r = - 0,43$; $p < 0,05$). Важливо зазначити, що взаємозв'язок між V_{max} по вені Розенталя та показниками стійкості уваги встановлено як у дівчаток ($r = - 0,64$), так і у хлопчиків ($r = - 0,43$), отже, можливо зробити висновок, що з посиленням явищ веностазу, який ми спостерігаємо під час неконтрольованого перебігу БА, стійкість уваги погіршується у дітей обох статей.

Наявність кореляційної залежності помірної сили між кількістю помилок у хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА та АК по СМА ($r = +0,42$; $p < 0,05$) повторює кореляційну залежність між аналогічними показниками у здорових хлопчиків ($r = +0,71$; $p < 0,05$) і підтверджує об'єктивний характер виявлених взаємовпливів. Показник АК є ознакою наявності міжпівкульної асиметрії кровоплину в руслах СМА. Отже, чим більші були наявні явища дезорганізації, а саме асиметрії кровоплину у

руслах СМА, тим більшу кількість помилок припускали як здорові, так і хлопчики, хворі на неконтрольовану БА.

Отримані нами дані щодо кореляційних зв'язків когнітивних функцій (уваги) та особливостей МГД у дітей, хворих на БА, узгоджуються з літературними даними щодо сучасних нейроанатомічних уявлень генезу уваги [58, 71, 120]. Доведено, що в умовах зпровокованого церебрального кровоплину або його нестабільності, наявності порушень відтоку венозної крові від тканин мозку, гіпоксично-ішемічних його пошкоджень розвиток вищих коркових функцій дитини не може проходити гармонійно, що призводить до порушень асоціативних зв'язків, найбільш відповідальних за концентрацію уваги, вербальну пам'ять, слухо-мовні функції тощо [58, 71, 74, 102, 120]. Таким чином, наші дані щодо кореляційних зв'язків між зниженням вазодилататорного резерву, ауторегуляції мозкового кровообігу, веностазу, міжпівкульної асиметрії у руслах СМА у хворих на БА дітей та зниженням когнітивних функцій головного мозку (концентрації, стійкості уваги) узгоджувалися з літературними. Наші дані збігалися також із дослідженнями таких розповсюджених хвороб, як гіпертонічна хвороба, хвороба Альцгеймера тощо, в яких переконливо було доведено наявність зниження когнітивних функцій мозку на підґрунті його ішемічного ураження [124, 125, 132, 144].

Ми оцінили вплив базисної фармакотерапії БА на стан МГД у дітей, хворих на БА. Базисна монотерапія ІГКС і комбіноване лікування (ІГКС та АлТр) позитивно впливали на 50% з проаналізованих показників МГД. А саме, використання ІГКС та комбінованої базисної терапії вірогідно покращило показники венозного відтоку на 15,5% та 24,2% відповідно у порівнянні із неконтрольованим періодом, привело до покращення перфузії головного мозку за рахунок підвищення V_{max} по ВСА відповідно на 11,9% та 19,2%; комбінована терапія сприяла вірогідному зменшенню проявів асиметрії кровотоку за рахунок зниження показника АК по СМА на 51,6%, а застосування базисної терапії ІГКС призвело до вірогідного

зниження на 15,6% показника індекса Ліндегарда, а значить, і проявів ангіоспазму, у порівнянні з неконтрольованим періодом.

Використання у якості базисних засобів ІГКС сприяло підвищенню рівня VIP у сироватці крові хворих на БА дітей (з $0,03 \pm 0,003$ пг/мл до $0,05 \pm 0,008$ пг/мл, $p < 0,05$), застосування комбінованої терапії також супроводжувалося вірогідним зростанням рівня VIP у дітей основної групи до рівню дітей групи контролю (з $0,04 \pm 0,007$ пг/мл до $0,05 \pm 0,004$ пг/мл, $p < 0,05$), тобто ці схеми терапії найбільш ефективно впливали на активність нейрогенного запалення.

Незалежно від обраної схеми, проведене лікування не позначалося на підвищенні FV Posterior до рівня групи контролю, тобто у дітей, хворих на БА, залишалися явища гіперперфузії у вертебро-базиллярній зоні. Базисна протизапальна терапія жодною із зазначених схем не привела до статистично значущого підвищення показника Kp+, тобто не покращила здатність судин хворих на БА дітей адекватно реагувати на гіперкапнію. Низка показників (V max по ВСА та V max по вені Розенталя), на які базисна фармакотерапія ІГКС та комбінована терапія БА здійснювали позитивний вплив в процесі лікування, у період ремісії мали знов негативну тенденцію (погіршилися) та вірогідно відрізнялись від аналогічних показників здорових дітей. Таким чином, хворі на БА діти, незалежно від перебігу та ступеня контролю перебігу БА, повинні перебувати під диспансерним наглядом як контингент підвищеного ризику порушень мозкової гемодинаміки і цереброваскулярних ускладнень.

На підґрунті проведеного аналізу загальноприйнятих медикаментозних схем лікування БА запропоновано оптимальну схему корекції МГД. Отже, при підборі протизапальної терапії хворим на БА дітям із зміненими показниками МГД (наявності прискорення V max по венах Розенталя, проявів асиметрії кровотоку в руслах ВСА, наявності ознак ангіоспазму в руслах СМА тощо) у якості базисних препаратів слід використовувати ІГКС або їх комбінацію з АлТр-препаратами як таких, що

найбільш ефективно впливають на активність нейрогенного запалення і покращують найбільшу кількість показників МГД.

ВИСНОВКИ

1. Бронхіальна астма є актуальною медико-соціальною проблемою всього світу і України зокрема. Серед дитячої популяції нашої країни поширеність БА за останні роки зростає майже в 2 рази і становить 10-15%, тому рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним. На сьогодні недостатньо вивчені чинники негативних змін та діагностичні критерії порушень мозкової гемодинаміки, особливості впливу алергічного та нейрогенного запалення на кровопостачання головного мозку дітей, хворих на БА. Отже пошук доказових критеріїв змін мозкової гемодинаміки при бронхіальній астмі у дітей залишається важливим напрямком наукових досліджень. В дисертаційній роботі наведено вирішення актуальної задачі педіатрії щодо оптимізації ранньої діагностики та лікування цереброваскулярних порушень у дітей, хворих на БА.

2. Для дітей, хворих на БА, характерні зміни кровообігу у вертебро-базилярній системі мозку за рахунок зниження об'ємної швидкості кровотоку на 22,7% ($p < 0,05$) по обох ХрА, заднього об'ємного мозкового кровоплину (Posterior FV) на 21,6% ($p < 0,05$), вазодилататорного резерву і порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Навіть за умови досягнення контролю над перебігом БА у всіх хворих залишаються явища персистуючої венозної дисгемії та веностазу. Згідно з даними кореляційного аналізу чинниками ризику виникнення негативних змін МГД є неконтрольованість перебігу БА, тривалість БА понад п'ять років, гендерна належність хворих до чоловічої статі.

3. У сироватці крові хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА рівень медіатора нейрогенного запалення VIP на 55,0% нижче у порівнянні зі здоровими особами тієї ж статі ($0,03 \pm 0,003$ пг/мл проти $0,07 \pm 0,008$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$), що може сприяти більшій схильності до БА саме хлопчиків.

4. Алергічне і нейрогенне запалення у дітей з неконтрольованим перебігом БА сприяє зниженню швидкісних показників кровоплину в каротидних басейнах і посиленню явищ веностазу, що відображають кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові IL-5 і VIP та показниками V_{max} ВСА та V_{max} по венах Розенталя. У хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА наявність нейрогенного запалення негативно впливає на показники МГД, про що свідчить кореляційний зв'язок між вмістом VIP і V_{max} по обом ВСА ($r=+0,47$; $p<0,05$), який при тривалості хвороби понад 5 років посилюється ($r=+0,71$; $p<0,05$). Зв'язок між вмістом VIP і показниками МГД у хлопчиків більш вагомий, а саме: рівень VIP у сироватці крові корелює вже не тільки з лінійними швидкісними показниками, як у дівчаток, але й з показником міжпівкульної асиметрії кровоплину, явищами веностазу та об'ємними показниками МГД.

5. Явища веностазу та ангіоспазму, зниження вазодилататорного резерву і порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу негативно впливають на показники уваги (продуктивність, концентрацію і рівень стійкості уваги), які є доклінічними проявами порушень мозкової гемодинаміки.

6. Базисна монотерапія ІГКС і комбіноване лікування (ІГКС та АлТр – засоби) ефективно контролюють активність нейрогенного запалення за рахунок вірогідного підвищення у сироватці крові рівня VIP, покращують показники венозного відтоку на 15,5% та 24,2% відповідно ($p<0,05$), позитивно впливають на перфузію головного мозку за рахунок збільшення V_{max} по ВСА на 11,9% та 19,2% відповідно ($p<0,05$). Комбінована терапія сприяє вірогідному зменшенню проявів асиметрії кровотоку за рахунок зниження показника АК по СМА на 51,6% ($p<0,05$), а застосування базисної терапії ІГКС приводить до вірогідного зниження показника індекса Ліндегарда на 15,6% ($p<0,05$). Незалежно від обраної схеми лікування показник заднього об'ємного кровоплину у дітей, хворих на БА, залишається нижчим на 21,6%, ніж у здорових ($p<0,05$), що свідчить про наявність явищ гіперперфузії у вертебро-базиллярній зоні у даного контингенту хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для забезпечення ранньої діагностики цереброваскулярних порушень у дітей, хворих на БА, при диспансерному спостереженні доцільно використовувати транскраніальну доплерографію і дуплексне сканування магістральних судин голови і шиї із дослідженням кровообігу у вертебро-базиллярній системі (з визначенням об'ємної швидкості кровоплину по хребетних артеріях і заднього об'ємного мозкового кровоплину), швидкостей кровоплину по венах Розенталя, показників вазодилітаторного резерву, які слід проводити не рідше, ніж один раз на рік.

2. Для оцінки ступеня контролю перебігу БА у хворих дітей до комплексу обстеження необхідно включити визначення вмісту у сироватці крові вазоактивного інтестинального пептиду, яке доцільно проводити двічі: в період загострення, до призначення базисної терапії та через 3 місяці після початку лікування. Якщо рівень VIP у сироватці крові складатиме 0,07 пг/мл і вище, перебіг БА слід вважати контрольованим, концентрація VIP 0,03 пг/мл і нижче свідчатиме про неконтрольований перебіг БА, коливання концентрації VIP у сироватці крові в межах 0,03 – 0,07 пг/мл свідчатиме про частково контрольований перебіг БА.

3. При наявності порушень когнітивних функцій у дітей, хворих на БА, до санітарно-просвітньої роботи в закладах первинної медико-санітарної допомоги та занять в «Астма-школі» у спеціалізованих закладах медико-санітарної допомоги слід долучати заходи психологічної реабілітації.

4. При підборі протизапальної терапії дітям, хворим на БА, слід враховувати змінені показники МГД (прискорення V max по венах Розенталя більше, ніж 15,0 см/с; наявність проявів асиметрії кровотоку в руслах ВСА та СМА, ознаки ангіоспазму в руслах СМА тощо) і у якості базисних препаратів доцільно використовувати ІГКС або їх комбінацію з АлТр – препаратами, які ефективно корегують активність нейрогенного запалення і покращують найбільшу кількість показників МГД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаєв Р. Я. Допплерографія судин головного мозку: методологічні аспекти і нормальна анатомія / Р. Я. Абдуллаєв, Л. А. Сисун // Укр. радіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 48–53.
2. Акулова О. Ю. Гендерні відмінності та залежність рівнів інтерлейкінів від ступеню контрольованості бронхіальної астми у дітей / О. Ю. Акулова // Совр. педиатрия. – 2014. – № 5 (61). – С.157.
3. Акулова О. Ю. Методологічні питання дослідження особистості хворої на хронічну патологію дитини шкільного віку (на прикладі бронхіальної астми) / О. Ю. Акулова // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. – 2012. – Вип. 79, т.1, кн.1. – С. 3–7.
4. Акулова О. Ю. Особенности ауторегуляции мозгового кровотока у больных бронхиальной астмой детей / О. Ю. Акулова // Вісник Укр. мед. стомат. академії. – 2013. – Т. 13, № 3 (43). – С. 82–86.
5. Алергологія : підручник / за ред. Ю. В. Вороненка. – К. : Книга плюс, 2008. – 547 с.
6. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.
7. Анатомия и физиология: Диагностический справочник. – СПб. : АСТ, Астрель, 2010. – 272 с.
8. Антипкін Ю. Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей : (огляд літ.) / Ю. Г. Антипкін, Т. Г. Надточій // Перинаталогія и педиатрія. – 2011. – № 1 (45). – С. 19–23.

9. Астафьева Н. Г. Бронхиальная астма у подростков / Н. Г. Астафьева // Аллергология. – 2005. – № 2. – С. 41–49.
10. Безруков Л. О. Показники якості життя школярів, хворих на БА за різного ступеня тяжкості захворювання / Л. О. Безруков, Н. К. Богуцька, М. Н. Гарас // Буковінський мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 1 (57). – С. 3–5.
11. Белякова А. В. Состояние системной и легочной гемодинамики и микроциркуляции при бронхиальной астме у детей / А. В. Белякова, М.И. Шишкина // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 4. – С.30–33.
12. Березин А. Е. Биологические маркеры кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших мозговой ишемический инсульт: прогностическая ценность S-реактивного протеина / А. Е. Березин, О. А. Лисовая // Запорож. мед. журн. – 2011. – № 5 (13). – С. 97–102.
13. Березин А. Е. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы-3, матриксной металлопротеиназы-9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда / А. Е. Березин, Т. А. Самура // Укр. терапевт. журн. – 2012. – № 1. – С. 43–51.
14. Беш Л. В. Бронхіальна астма: аналіз діагностичних і лікувальних помилок / Л. В. Беш, О. І. Мацюра // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – № 1. – С. 76–82.
15. Беш Л. В. Вивчення ефективності застосування покрокового алгоритму лікарської тактики у дітей з неконтрольованою бронхіальною астмою / Л. В. Беш, В. О. Бондарчук // Здоровье ребенка. – 2010. – № 3 (24). – С. 8–13.
16. Беш Л. В. Нове в діагностиці та лікуванні бронхіальної астми в дітей: практичний підхід до прочитання найсучасних міжнародних

- узгоджувальних документів / Л. В. Беш // Клинич. иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2010. – № 3. – С. 49–52.
17. Больбот Ю. К. Аллергия - болезнь цивилизации. Механизмы развития заболеваний и подходы к терапии / Ю. К. Больбот // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2 (17). – С. 17–23.
18. Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги : затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України 08 жовтня 2013 р. № 868 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.dec.gov.ua/mtd/_ba.html.
19. Брыксина Е. Ю. Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с патологией шейного отдела позвоночника перинатального генеза у детей: диагностика и лечение : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. Ю. Брыксина. – Воронеж, 2009. – 21 с.
20. Булгакова В. А. Патогенетическое значение сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток у детей с атопической бронхиальной астмой / В. А. Булгакова // Уральский мед. журн. – 2008. – № 4 (44). – С. 7–11.
21. Булгакова В. А. Патогенетическое значение сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток у детей с атопической бронхиальной астмой / В. А. Булгакова // Уральский мед. журн. – 2008. – № 4 (44). – С. 7–11.
22. Буряк В. Н. Особенности сосудистого тонуса у детей с артериальной гипертензией / В. Н. Буряк, Р. Ф. Махмудов // Совр. педиатрия. – 2011. – № 1 (35). – С. 89–91.
23. Буряк В. Н. Структура вегетативных дисфункций в пубертатном возрасте / В. Н. Буряк // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2 (5). – С. 16–20.

24. Вегетативні дисфункції у дітей: підсумки проведених досліджень / В. Г. Бурлай, Н. М. Кухта, Л. І. Місюра [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 24–27.
25. Взаємозв'язок аеродинамічних особливостей верхніх дихальних шляхів і функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на бронхіальну астму з тяжким перебігом / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва [та ін.] // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 5–10.
26. Власов В. В. Как писать обзор литературы / В. В. Власов // Журн. неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. 111, № 10. – С. 101–107.
27. Внутренняя картина болезни и ее коррекция у подростков и старшеклассников с БА / Н. В. Логунова, Т. В. Семенчук, И. В. Зябкина [и др.] // Астма та алергія. – 2010. – № 1-2. – С. 96–97.
28. Волошин П. В. Аналіз поширеності та захворюваності на нервові хвороби в Україні / П. В. Волошин, Т. С. Міщенко, Є. В. Лекомцева // Междунар. неврологич. журн. – 2006. – № 3 (7). – С. 9–13.
29. Гембицкий Е. В. Нарушение холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой / Е. В. Гембицкий, Л. М. Печатников // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 9–13.
30. Гендерні особливості та клініко-прогностичне значення маркерів нейрогенного та алергічного запалення у хворих на бронхіальну астму дітей / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова, І. В. Солодова, В. І. Мазур // Здоровье ребенка. – 2014. – № 7 (58). – С. 43–47.
31. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – С. 76–82.
32. Геппе Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // тмосфера. Пульмонология и алергология. – 2008. – № 1. – С. 60–68.

33. Гнатейко О. З. Деякі аспекти проблеми діагностики бронхіальної астми у дітей / О. З. Гнатейко, О. М. Садова // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5. – С. 118–122.
34. Головченко Ю. И. Патогенетические особенности развития циркуляторной гипоксии мозга при артериальной гипертензии / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 4. – С. 88–93.
35. Горшков О. В. Клінічне значення психоемоційних та психосоціальних факторів при бронхіальній астмі у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О. В. Горшков. – К., 2004. – 21 с.
36. Григорьева В. А. Современные представления о роли нейроиммунных звеньев в патогенезе заболеваний органов дыхания / В. А. Григорьева, И. М. Мельникова, Ю. Л. Мизерницкий // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 4. – С. 36–40.
37. Грузева О. В. Захворюваність дітей на бронхіальну астму та алергічні розлади як медико-соціальна проблема / О. В. Грузева // Матеріали 5-го конгресу педіатрів України. – К., 2008. – С. 43.
38. Долгих Г. Б. Венозные церебральные дистонии в структуре цереброваскулярной патологии у детей / Г. Б. Долгих // Неврологич. вестник. – 2005. – Т. XXXVII, вып. 1-2. – С. 54–59.
39. Долгих Г. Б. Ранняя диагностика дисциркуляторных нарушений в вертебробазилярной системе у детей в амбулаторно-поликлинических условиях / Г. Б. Долгих. – М., 2005. – 132 с.
40. Дугарова И. Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме / И. Д. Дугарова, Э. Х. Анаев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 96–101.
41. Ермакова Е. В. Изменения центральной регуляции реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой : автореф. дис.

- на соискание ученой степени канд. мед. наук / Е. В. Ермакова. – Саратов, 2005. – 21 с.
42. Ефимова М. Р. Общая теория статистики : учебник / М. Р. Ефимова, Е. В. Петрова, В. Н. Румянцев. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ИНФРА-М, 2007. – 416 с.
43. Знаменська Т. К. Сучасний підхід до нейропротекторної терапії недоношених новонароджених з гіпоксично-ішемічним ушкодженням головного мозку / Т. К. Знаменська, Л. Г. Кирилова, В. Б. Швейкіна // Совр. педиатрия. – 2012. – № 6. – С. 98–101.
44. Зулкарнеев Р. Х. Взаимосвязь возраста, бронхиальной обструкции и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных бронхиальной астмой / Р. Х. Зулкарнеев, Ш. З. Загидуллин, С. А. Коликова // Казан. мед. журн. – 2006. – Т. 87, № 1. – С. 8–12.
45. Исаев Д. Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей / Д. П. Исаев. – СПб. : Речь, 2005. – 364 с.
46. Израелян Ю. А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Ю. А. Израелян. – Н. Новгород, 2008. – 29 с.
47. Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи : метод. рекомендації / [Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович-Чічірельо, О. М. Колошко. та ін.]. – К., 2006. – 34 с.
48. Кадымов Н. А. Клинико-ультразвуковая характеристика сердечно-сосудистой системы при бронхиальной астме у детей / Н. А. Кадымов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 3–5.

- 49.Каладзе М. М. Стан нейроендокринного компонента стрес-системи у дітей з бронхіальною астмою / М. М. Каладзе, О. М. Собольова, М. Л. Бабак // Матеріали 5-го конгресу педіатрів України. – К., 2008. – С. 51.
- 50.Камаев А. В. Факторы риска тяжелой бронхиальной астмы у детей / А. В. Камаев, О. Ю. Паршуткина, Д. С. Коростовцев // Аллергология. – 2005. – № 1. – С. 3–7.
- 51.Картавцев Р. П. Особенности личности современного подростка и условия ее формирования / Р. П. Картавцев, Г. А. Слабкий // Совр. педиатрия. – 2005. – № 2 (7). – С. 29–31.
- 52.Клименко В. А. Особливості перебігу обструктивного бронхіту у дітей грудного віку з перинатальним ураженням центральної нервової системи / В. А. Клименко, О. В. Давиденко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 19–21.
- 53.Клиническая аллергология и иммунология : руководство для практикующих врачей / под ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – М. : Миклош, 2011. – 684 с.
- 54.Ключева М. Г. Бронхиальная астма у подростков: нейровегетативные и психосоматические особенности, реабилитационные программы, прогноз : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / В. А. Ключева. – Иваново, 2004. – 35 с.
- 55.Козар О. М. Недостатність мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні: взаємозв'язки судин до та після лікування / О. М. Козар // Междунар. неврологич. журн. – 2008. – № 4 (20). – С. 41–44.
- 56.Козар О. М. Об'єктивні критерії позитивних змін мозкового кровообігу внаслідок лікування недостатності мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні / О. М. Козар // Междунар. неврологич. журн. – 2009. – № 1 (23). – С. 17–21.

57. Колхир П. В. Доказательная алергологія-иммунологія / П. В. Колхир. – М. : Практич. медицина, 2010. – 415 с.
58. Комплексная диагностика сосудистой патологии головного мозга / Н. В. Арутюнов, В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин [и др.] // Высокие мед. технологии XXI века : материалы V междунар. конф., 29 окт.-5 нояб. –Бенидорм, 2006. – С. 18–21.
59. Константинович Т. В. Оцінка параметрів якості життя хворих на БА середнього ступеня тяжкості з урахуванням емоційно-психичного стану пацієнтів / Т. В. Константинович, Ю. М. Мостовой // Астма та алергія. – 2010. – № 1-2. – С. 92–93.
60. Крамарська Н. В. Особливості етіології, патогенезу, клінічного перебігу та підходів до лікування тяжкої бронхіальної астми / Н. В. Крамарська // Астма та алергія. – 2012. – № 3. – С. 51–57.
61. Красноруцкая О. Н. Психосоматическое состояние детей и подростков, больных бронхиальной астмой : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. Н. Красноруцкая. – Воронеж, 2009. – 23 с.
62. Крючко Т. О. Місце антилейкотрієнових препаратів у лікуванні бронхіальної астми у дітей / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. О. Вовк // Дитячий лікар. – 2013. – № 5. – С. 35–38.
63. Кузнецова С. М. Влияние нейропептидов на функциональное состояние церебральной сосудистой патологии / С. М. Кузнецова // НейроNews. – 2011. – № 7. – С. 74–78.
64. Кулешова О. А. Диференційований підхід до вибору тактики лікування дітей з вегето-судинною дисфункцією залежно від стану церебральної гемодинаміки за даними ультразвукової доплерографії / О. А. Кулешова // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2004. – № 3. – С. 42.
65. Кунцевская И. В. Коррекция нарушений церебральной гемодинамики у больных с хроническими обструктивными

- заболеваниями легких / И. В. Кунцевская // Междунар. неврологич. журн. – 2013. – № 2 (56). – С. 33–36.
- 66.Курець О. О. Особливості стану вегетативної нервової системи у дітей, які мають тривалі бронхолегеневі захворювання / О. О. Курець // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 4. – С. 54–57.
- 67.Курик Л. М. Кардіопульмональне тестування у хворих на бронхіальну астму / Л. М. Курик, О. І. Адамчук // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 35–41.
- 68.Ласица О. Л. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста : метод. рекомендации / О. Л. Ласица, Е. Н. Охотникова. – К., 2005. – 31с.
- 69.Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця, С. М. Недельська. – К. : Книга плюс, 2004. – 368 с.
- 70.Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку / О. Л. Ласиця, Т. С. Ласиця // Перинатологія и педіатрія. – 2005. – № 1/2 (23). – С. 131–134.
- 71.Лебедев С. В. Проблемы и перспективы экспериментального моделирования перинатальных гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы / С. В. Лебедев, А. В. Карасев, С. О. Рогаткин // Вестн. РАМН. – 2009. – № 2. – С. 21–26.
- 72.Левенець С. С. Епідеміологічні особливості у дітей з бронхіальною астмою / С. С. Левенець // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 5. – С. 21–23.
- 73.Лелюк В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М. : Реальное время, 2003. – 324 с.
- 74.Литвинець Л. Я. Концепція динаміки змін показників імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня контрольованості недуги / Л. Я. Литвинець // Перинатологія и педіатрія. – 2011. – № 2 (46). – С. 104–106.

75. Лукьянова Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патологич. физиология и эксперим. терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
76. Лялин В. С. Статистика: теория и практика в Excel : учеб. пособие / В. С. Лялин, И. Г. Зверев, Н. Г. Никифоров. – М. : Финансы и статистика, 2010. – 446 с.
77. Малявин А. Г. Роль и место физических факторов в комплексной терапии больных бронхиальной астмой : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / А. Г. Малявин. – М., 2004. – 45с.
78. Маркелова Т. Н. Особенности цитокинового профиля, фармакотерапии и показателей качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Т. Н. Маркелова. – Самара, 2011. – 25 с.
79. Маркеры апоптоза лимфоцитов и цитокиновый статус у детей с атопической бронхиальной астмой и персистирующей вирусной и бактериальной инфекцией / В. А. Булгакова, Т. Б. Сенцова, И. И. Балаболкин, М. С. Седова // Рос. аллергологич. журн. – 2007. – № 3, прил. – С. 48–49.
80. Мармоза А. О. Практикум по теории статистики : учеб. пособие / А. О. Мармоза. – 3-е изд., исправл. – К. : Эльга, Ника-Центр, 2007. – 348 с.
81. Марченко В. Н. Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений : дис. ... доктора мед. наук / В. Н. Марченко. – СПб., 2004. – 305 с.
82. Марченко Е. Є. Клініко-функціональна характеристика вегетативного статусу і його корекція у дітей з бронхіальною

- астмою : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Е. Є. Марченко. – Дн-ск, 2006. – 20 с.
83. Марченко Е. Є. Корекція порушень вегетативного статусу у дітей з бронхіальною астмою / Е. Є. Марченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3. – С. 50–51.
84. Маслов Л. Н. Гипоксическое прекодиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Т. В. Емельянова // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2011. – № 3. – С. 27–36.
85. Механизм регуляции воспаления в ишемизированном мозге : (науч. обзор) / Э. Ф. Баринов, С. К. Евтушенко, Т. Л. Максименко [и др.] // Междунар. неврологич. журн. – 2013. – № 8 (62). – С. 13–21.
86. Мизерницкий Ю. А. Современные аспекты бронхиальной астмы у детей / Ю. А. Мизерницкий. – М., 2010. – 44 с.
87. Мурадосилова Л. И. Этологические способности в оценке психоэмоционального напряжения у детей, страдающих бронхиальной астмой / Л. И. Мурадосилова // Вестн. физиотерапии и курортологии. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 104.
88. Мушкамбаров Н. Н. Молекулярная биология / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. – М. : Медицина, 2008. – 256 с.
89. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
90. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 3-е изд., испр. и доп. – М. : ИД «Атмосфера», 2008. – 108 с.
91. Недельска С. М. Аналіз шкільної тривожності у хворих на бронхіальну астму дітей за результатами медико-психологічних

- діагностичних тестів / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова // Совр. педиатрия. – 2012. – № 4. – С. 119 – 121.
92. Недельська С. М. Медико-психологічна характеристика особистості хворої на бронхіальну астму дитини середнього та старшого шкільного віку / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – Т. 75, № 2. – С. 35–38.
93. Недельская С. Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45). – С. 26–32.
94. Недельская С. Н. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения / С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 9-10 (48-49). – С. 12–18.
95. 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 // Запорозж. мед. журн. – 2013. – № 4 (79). – С. 58–61.
96. Недельська С. М. Нейрогенне запалення, нейропептиди: «субстанція Р» і «вазоактивний інтестинальний пептид» у патогенезі бронхіальної астми у дітей : (огляд літ.) / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова // Междунар. журн. педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 45–54.
97. Недельська С. М. Особливості екстракраніальної гемодинаміки хворих на бронхіальну астму дітей / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова // Здоровье ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 73–76.
98. Недельська С. Н. Социально-психологическая адаптация детей с бронхиальной астмой к школьному обучению / С. Н. Недельская, Е.

- В. Раскина, Е. Ю. Акулова // Здоровье ребенка. – 2013. – № 1 (44). – С. 85–91.
99. Никитин Ю. М. Ультразвуковые методы диагностики цереброваскулярных заболеваний в повседневной практике невролога / Ю. Н. Микитин // Неврологич. журн. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 4–7.
100. Новиков Д. К. Клиническая иммунопатология: руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 464 с.
101. Овчаренко Л. С. Современные представления о роли нейромедиаторов и нейрогенного воспаления в формировании и течении заболеваний органов дыхания / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, И. В. Шамрай // Актуальні питання мед. науки та практики : зб. наук. праць. – Запоріжжя, 2013. – Вип. 78, т.1, кн.1. – С. 260–266.
102. Одинак М. М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин. – СПб. : ВМедА, 2006. – 158 с.
103. Охотникова Е. Н. Бронхиальная астма у детей раннего возраста: клинические черты дебюта и особенности течения / Е. Н. Охотникова // Здоров'я України. – 2013. – № 3 (23). – С. 41–43.
104. Папп М. О. Ультразвуковая доплерография в оценке нарушений мозгового кровотока у пациентов с бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / М. О. Папп, А. В. Извекова. – АНГИОДОП, 2000. – Режим доступа : <http://www.mlcs.ru>.
105. Пашкова О. Є. Корекція вегетативних розладів при бронхіальній астмі у дітей з системною дисплазією сполучної тканини / О. Є. Пашкова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 3. – С.63–64.

106. Поляков В. В. Функциональная оценка легочной вентиляции у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии / В. В. Поляков, А. С. Сенаторова // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 23–25.
107. Приходько О. Б. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой во время беременности и их влияние на потомство : дис. ... доктора мед. наук / О. Б. Приходько. – Благовещенск, 2010. – 234 с.
108. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей: збірка протоколів надання медичної допомоги при алергічних захворюваннях, затвердження Президією асоціації алергологів України 16.09.2011 р. та з'їздом алергологів України 29.09.2011 р. – Вінниця, 2011.
109. Психологическая диагностика : учебник для ВУЗов / под ред. М. К. Акимовой. – 3-е изд. перераб. и доп. – СПб. : Питер, 2006. – 650с.
110. Ребров А. П. Особенности психики больных бронхиальной астмой / А. П. Ребров, Н. А. Карели // Рос. мед. журн. – 2003. – № 1. – С. 23–26.
111. Результати діяльності галузі охорони здоров'я за 2011 рік / МОЗ, Український ін-т стратегічних досліджень МОЗ України. – К., 2012.– 160 с.
112. Речкина Е. А. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у подростков / Е. А. Речкина // Здоров'я України. – 2008. – № 16 (1). – С. 60–62.
113. Росин Ю. А. Допплерография сосудов головного мозга у детей / Ю. А. Росин. – СПб. : МАПО, 2006. – 114 с.
114. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : Медицина, 2005. – 51 с.

115. Румянцев А. Г. Патология сосудов головы и шеи у детей и подростков / А. Г. Румянцев, В. М. Делягин, А. М. Герберг // Современные методы диагностики и лечения патологии сосудов головы и шеи у детей : материалы Всерос. симп. – М., 2003. – С. 1–11.
116. Рычкова И. В. Транскраниальное дуплексное сканирование у детей с синдромом головной боли : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / И. В. Рычкова. – М., 2008. – 23 с.
117. Сироватковий рівень деяких нейромедіаторів у дітей з перинатальним ураженням центральної нервової системи залежно від гостроти запального процесу в бронхах / Л. С. Овчаренко, І. В. Шамрай, І. І. Редько [та ін.] // Совр. педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 132–135.
118. Смирнова О. В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / О. В. Смирнова, Л. Р. Выхристенко // Мед. новости. – 2011. – № 5. – С. 18–19.
119. Сміян О. І. Особливості клініки вегетативно-судинної дисфункції у дітей шкільного віку / О. І. Сміян, Н. О. Савеч'єва-Кулик // Матеріали 5-го конгресу педіатрів України. – К., 2008. – С. 78.
120. Соколова Л. П. Особенности кровообращения головного мозга при додементных когнитивных расстройствах различного генеза [Электронный ресурс] / Л. П. Соколова // Совр. проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/98-4723>.
121. Солсо Р. Когнитивная психология : учебник для ВУЗов / Р. Солсо. – 6-е изд. – СПб. : Питер, 2006. – 589 с.
122. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А. И. Федин, М. Р. Кузнецов, Н. Ф. Берестень [и др.] // Неврология и психиатрия. – 2011. – № 1. – С. 68–73.

123. Старовойтова Е. А. Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы у детей с бронхиальной астмой / Е. А. Старовойтова // Науки о человеке : материалы VII конгресса молодых ученых и специалистов. – Томск, 2010. – С. 167.
124. Старосельцева Н. Г. Нейрофизиологическое исследование хронической ишемии мозга / Н. Г. Старосельцева // Журн. неврологии и психиатрии. – 2008. – № 5. – С. 61–66.
125. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М. : МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
126. Тотикова М. Ч. Комплексное обследование при бронхиальной астме у подростков мужского пола : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / М. Ч. Тотикова. – М., 2009. – 23 с.
127. Транскраниальная доплерография в акушерстве / [В. В. Мороз, Е. М. Шифман, Е. Г. Гуменюк и др.]. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2007. – 80 с.
128. Тухбатуллин М. Г. УЗИ в оценке церебрального кровотока у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью / М. Г. Тухбатуллин // УЗИ и функциональная диагностика. – 2008. – № 1. – С. 78–84.
129. Федорців О. Є. Медико-соціальні проблеми дітей сьогодення / О. Є. Федорців // Матеріали IV конгресу педіатрів України. – К., 2007. – С. 7.
130. Федосова Н. Н. Церебральная гемодинамика и электроэнцефалографические показатели у больных с бронхиальной астмой / Н. Н. Федосова, В. Н. Цюрюпа, И. В. Власова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 3. – С. 72–77.
131. Фещенко Ю. И. Основы спирометрии и её особенности при хроническом обструктивном заболевании легких / Ю. И. Фещенко,

- Л. А. Яшина, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22–27.
132. Функциональный резерв мозга у больных артериальной гипертонией [Электронный ресурс] / В. В. Машин, Л. А. Белова, В. И. Рузов [и др.] // Совр. проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/pdf/2012/5/325.pdf>.
133. Ходош Э. М. Бронхиальная астма: эволюция взглядов в аспекте GINA / Э. М. Ходош // Therapia. – 2008. – № 7-8 (28). – С. 23–28.
134. Церебральная венозная гемодинамика - часть сложной системы ауторегуляции сосудистой системы мозга и её нарушения у детей / А. И. Ким, Г. И. Саренбаева, А. В. Ваничкин [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 2. – С. 27–32.
135. Церебральная гемодинамика как критерий тяжести и эффективности лечения постгипоксических состояний у новорожденных / Е. В. Зедгенизова, Ю. С. Александрович, Д. О. Иванов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 57–63.
136. Цюрюпа В. Н. Патогенетические аспекты энцефалопатии у больных аллергической бронхиальной астмой : автореферат дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / В. Н. Цюрюпа. – Кемерово, 2007. – 20 с.
137. Цьорох А. О. Психологічні особливості та аналіз вегетативного статусу дітей пубертатного віку, хворих на бронхіальну астму / А. О. Цьорох, Л. В. Беш // Запорозж. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 100–104.
138. Черноуський В. Г. Сучасні аспекти клініко-патогенетических порушень та лікування бронхіальної астми у дітей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В. Г. Черноуський. – Х., 2007. – 30 с.

139. Чернышева О. Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы / О. Е. Чернышева, Е. И. Юлиш // Совр. педиатрия. – 2010. – № 2 (30). – С. 67–71.
140. Шкробанець І. Д. Епідеміологічні особливості неврологічної патології у дітей та організація реабілітаційних програм / І. Д. Шкробанець // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2012. – № 4 (54). – С. 65–67.
141. Эффективность цитофлавина при хронической ишемии головного мозга / З. А. Суслина, Е. Г. Ключева, М. А. Пирадов [и др.] // Клинич. медицина. – 2010. – Т. 88, № 3. – С. 50–53.
142. Юсупалиева М. М. Гипоксически-гиперкапническая стимуляция при хроническом обструктивном заболевании легких на этапе медицинской реабилитации / М. М. Юсупалиева, В. М. Савченко // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 1. – С. 35–39.
143. Юсупалиева М. М. Комбинированное применение методов физиотерапии с гипоксически-гиперкапнической стимуляцией при хроническом обструктивном заболевании лёгких / М. М. Юсупалиева // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2011. – № 1. – С. 27–30.
144. Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Н. Н. Яхно // Неврологич. журн. – 2006. – Т. 11, прил. 1.– С. 4–12.
145. A cognitive behavioral based group intervention for children with a chronic illness and their parents: a multicentre randomized controlled trial / L. Scholten, A. M. Willemen, M. A. Grootenhuis [et al.] // BMC Pediatrics. – 2011. – Vol. 11 (65). – P. 1–8.
146. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study / G. Thanassoulis, G. M. Peloso, M. J. Pencina [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 113–121.

147. A parent-child dyad approach to the assessment of health status and health-related quality of life in children with asthma / W. J. Ungar, K. Boydell, S. Dell [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2012. – Vol. 30 (8). – P. 697–712.
148. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency / P. Zamboni, R. Galeotti, E. Menegatti [et al.] // *J. Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 50 (6). – P. 1348–1358.
149. Agreement between teenager and caregiver responses to questions about teenager's asthma / C. L. Joseph, S. Havstad, C. C. Johnson [et al.] // *J. Asthma*. – 2006. – Vol. 43 (2). – P. 119–124.
150. ALOX5 polymorphism associates with increased leukotriene production and reduced lung function and asthma control in children with poorly controlled asthma / E. Mougey, J. E. Lang, H. Allayee [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43 (5). – P. 512–520.
151. Anderson P. Vasoactive intestinal peptide induces cell cycle arrest and regulatory functions in human T cells at multiple levels / P. Anderson, E. Gonzalez-Rey // *Mol. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 2537–2551.
152. Arif A. A. The association between symptomatic asthma and neurobehavioral comorbidities among children / A. A. Arif // *J. Asthma*. – 2010. – Vol. 47 (7). – P. 792–796.
153. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence - a prospective population-based twin study / N. Mogensen, H. Larsson, C. Lundholm, C. Almqvist // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66 (9). – P. 1224–1230.
154. Asthma genetics and personalised medicine / D. A. Meyers, E. R. Bleeker, J. W. Holloway, S. T. Holgate // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2 (5). – P. 405–415.

155. Asthma in middle schools: what students have to say about their asthma / G. X. Ayala, D. Miller, E. Zagami [et al.] // *J. School Health.* – 2006. – Vol. 76 (6). – P. 208–214.
156. Barnes P. J. Neural control of human airways in health and disease / P. J. Barnes // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 2006. – Vol. 134. – P. 1289–1314.
157. Basal concentration of Substance P (SP) and Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) in the blood serum of children with allergic dermatitis / U. Grzybowska-Chłebowczyk, H. Woś, M. Szymańska, M. Kajor // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2003. – Vol. 7 (1). – P. 43–48.
158. Begin P. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease / P. Begin, K. C. Nadeau // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 10 (1). – P. 27.
159. Betancourt G. P. Psychological intervention pre-postsurgical program for cardiovascular pediatric patients / G. P. Betancourt, C. Gutierrez de Pineres Scarpetta // *Saludarte.* – 2004. – Vol. 3 (11). – P. 19–34.
160. Bronchodilation by an inhaled VPAC(2) receptor agonist in patients with stable asthma / A. Lindén, L. Hansson, A. Andersson [et al.] // *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 217–221.
161. Brussee J. E. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy / J. E. Brussee // *J. Asthma.* – 2005. – Vol. 42. – P. 879–883.
162. Buckhalt J. A. Children's sleep and cognitive functioning: race and socioeconomic status as moderators of effects / J. A. Buckhalt, M. El-Sheikh, P. Keller // *Child. Develop.* – 2007. – Vol. 78 (1). – P. 213–231.
163. Bush A. How early do airway inflammation and remodeling occur? / A. Bush // *Allerology Int.* – 2008. – Vol. 57. – P. 11–19.
164. Castro-Rodriguez Jose A. The Asthma Predictive Index / A. Castro-Rodriguez Jose // *Curr. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157–161.

165. Celano M. P. Home-based family intervention for low-income children with asthma: a randomized controlled pilot study / M. P. Celano, C. N. Holsey, L. J. Kobrynski // *J. Family Psychol.* – 2012. – Vol. 26 (2). – P. 171–178.
166. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? It is relevant? / D. S. Celermajer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 325–333.
167. Chromá J. Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, Ústav ošetrovatelství a porodní asistence. Univerzita T. Bati ve Zlíně a Dětské lékařství Městské nemocnice Ostrava / J. Chromá, J. Slaný // *Čas. Lék. čes.* – 2011. – Vol. 150. – P. 660–664.
168. Chronic Asthmatic Chest Troubles And Their Effects On Cognitive Functions, Psychosocial Behaviour And Academic Achievement Among Children In Egypt / S. Samiha, M. Safwat, W. Morkos [et al.] // *J. Am. Sci.* – 2010. – Vol. 6 (12). – P. 1034–1043.
169. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the stroke Markers (STROMA) study / A. Barbieri, E. Giuliani, C. Carone [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79 (7). – P. 750–757.
170. Cohen S. Psychological stress and disease. / S. Cohen, D. Janicki-Deverts, G. E. Miller // *J. Am. Med. Ass.* – 2007. – Vol. 298. – P. 1685–1687.
171. Commins S. P. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons and chemokines / S. P. Commins, L. Borish, J. W. Steinke // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. S53–72.
172. Correlation between serum neuron specific enolase and functional neurological outcome in patients of acute ischemic stroke / S. Zaheer, M. Beg, I. Rizvi [et al.] // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 186–190.

173. Correlation of brain biomarker neuron specific enolase (NSE) with degree of disability and neurological worsening in cerebrovascular stroke / A. Bharosay, V. Bharosay, M. Varma [et al.] // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2013. – Vol. 16 (4). – P. 504–508.
174. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects / G. Kleiner, A. Marcuzzi, V. Zanin [et al.] // *Mediators of Inflammation.* – 2013. – P. 1–6.
175. Cytokine Production by Peripheral Blood CD4+ and CD8+ T Cells in Atopic Childhood Asthma [Электронный ресурс] / E. Machura, B. Mazur, M. Rusek-Zychma, M. Barć-Czarnecka // *Clin. and Develop. Immunol.* – 2010. – 11 p. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155/2010/606139>.
176. Cytokine Production by Peripheral Blood CD4+ and CD8+ T Cells in Atopic Childhood Asthma [Электронный ресурс] / E. Machura, B. Mazur, M. Rusek-Zychma, M. Barć-Czarnecka // *Clin. and Develop. Immunol.* – 2010. – 11 p. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155/2010/606139>.
177. Dantrolene mediates vasorelaxation in cerebral vasoconstriction - A Case Series / S. Muehlschlegel, G. Rordorf, M. Bodock, J. R. Sims // *Neurocrit. Care.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 116–121.
178. Delgado M. VIP: a very important peptide in T helper differentiation / M. Delgado // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24 (5). – P. 221–224.
179. Desmond D. W. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? / D. W. Desmond // *J. Neurol. Sci.* – 2004. – Vol. 226, N 1-2. – P. 3–7.
180. Development of dry powder inhalation system of novel vasoactive ntestinal peptide (VIP) analogue for pulmonary administration / Y. Ohmori, S. Onoue, K. Endo [et al.] // *Life Sci.* – 2006. – Vol. 79. – P.138–143.

181. Dietz L. J. Depressive Symptoms and Subclinical Markers of Cardiovascular Disease in Adolescents / J. L. Dietz, K. A. Matthews // *J. Adolesc. Health.* – 2011. – Vol. 48 (6). – P. 579–584.
182. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma / F. Wang, X. Y. He, K. J. Baines [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 57. – P. 643–648.
183. Ducharme F. M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma / F. M. Ducharme // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – 9 p.
184. Ducharme F. M. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze / F. M. Ducharme, S. M. Tse, B. Chauhan // *Lancet.* – 2014. – Vol. 383. – P. 1593–1604.
185. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels / S. Wenzel, L. Ford, D. Pearlman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368 (26). – P. 2455–2466.
186. Dvoráková M. C. Cardioprotective role of the VIP signaling system / M. C. Dvoráková // *Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. E33.
187. Dynamic Cerebral Autoregulation in Sick Newborn infants / G. B. Boylan, K. Young, R. B. Panerai [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2000. – Vol. 48, № 1. – P. 12–17.
188. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. International / L. Chiang, W. Ma, J. Huang [et al.] // *J. Nursing Studies.* – 2009. – Vol. 46 (8). – P. 1061–1070.
189. Emotional and behavioural problems in subgroups of children with chronic illness: results from a large-scale population study / M. Hysing, I. Elgen, C. Gillberg, A. J. Lundervold // *Child. Care Health Dev.* – 2009. – Vol. 35 (4). – P. 527–533.

190. Emotional competence and quality of life of children with asthma: The mediating effect of coping strategies / M. Lahaye, C. Fantini-Hauwel, N. Van Broeck [et al.] // *Psychol. Health.* – 2011. – Vol. 26 (12). – P. 1678–1695.
191. Endocrine orchestration of cardiovascular, gastrointestinal and hypothalamic control / T. Angelone, A. M. Quintieri, N. Amodio, M. C. Cerra // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18 (32). – P. H4976–4986.
192. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing / L. B. Bacharier, B. R. Phillips, R. S. Zeiger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – P. 122. – P. 1127–1135.
193. Epithelial mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma / S. Holgate, J. Holloway, S. Wilson [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2004. – Vol. 1. – P. 91–98.
194. Extent of collateralization predicting symptomatic cerebral vasospasm among pediatric patients: correlations among angiography, transcranial Doppler ultrasonography, and clinical findings / P. Moftakhar, D. L. Cooke, H. J. Fullerton [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 282–290.
195. Fahy J. V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: Insights from clinical studies / J. V. Fahy // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 256–259.
196. Faraci F. M. Protecting against vascular disease in brain / F. M. Faraci // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. H1566–1582.
197. Feasibility and impact of a school-based intervention for families of urban adolescents with asthma: results from a randomized pilot trial / J. Brussese, L. Unikel, R. Gallagher [et al.] // *Family Process.* – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 95–113.

198. Foreman B. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia / B. Foreman, J. Claassen // *Crit. Care.* – 2012. – Vol. 16 (2). – P. 216.
199. Genome-wide association study identifies TH1 pathway genes associated with lung function in asthmatic patients / X. Li, G. A. Hawkins, E. J. Ampleford [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132 (2). – P. 313–320.
200. Global Initiative for asthma (GINA 2011). Global strategy for asthma management and prevention. Update. – 2012. – P. 20–25.
201. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.ginastma.org/pdf/gina_report_2006.pdf.
202. Global Initiative for asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA, 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina2011ru.pdf>.
203. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.ginastma.org/pdf/gina_report_2009.pdf.
204. Global strategy for the diagnosis and prevention (Gina 2011) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : // http://www.ginastma.org/pdf/gina_report_2011.pdf.
205. Gonzalez-Rey E. Vasoactive intestinal peptide and regulatory T-cell induction: a new mechanism and therapeutic potential for immune homeostasis / E. Gonzalez-Rey, M. Delgado // *Trends Mol Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 241–251.
206. Grimmelikhuijzen C. J. Mini-review: The evolution of neuropeptide signaling / C. J. Grimmelikhuijzen, F. Hauser // *Regul. Pept.* – 2012. – Vol. 177 (suppl.). – P. 6–9.
207. Groneberg D. A. Novel concepts of neuropeptide-based drug therapy: vasoactive intestinal polypeptide and its receptors / D. A. Groneberg, K.

- F. Rabe, A. Fischer // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 533. – P. 182–194.
208. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging and cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology / A. I. Qureshi, A. V. Alexandrov, C. H. Tegeler [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2007. – Vol. 17. – P. 19–47.
209. Hahn E. L. The atopic march: The pattern of allergic disease development in childhood / E. L. Hahn, L. B. Bacharier // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 25. – P. 231–246.
210. Hansen M. L. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents / M. L. Hansen, P. W. Gunn, D. C. Kaelber // *JAMA.* – 2007. – Vol. 298 (8). – P. 874–879.
211. Hendrikse J. Diagnosing cerebral collateral flow patterns: accuracy of non-invasive testing / J. Hendrikse, C. J. Klijn, A. C. van Huffelen // *Cerebrovasc. Dis.* – 2008. – Vol. 25. – P. 430–437.
212. Hermann D. M. Implications of vascular endothelial growth factor for postischemic neurovascular remodeling / D. M. Hermann, A. Zechariah // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 1620–1643.
213. Homer R. J. Airway remodeling in asthma: therapeutical implications of mechanisms / R. J. Homer, J. A. Elias // *Physiology.* – 2005. – Vol. 20. – P. 28–35.
214. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain / L. J. Wong, J. C. Kupferman, I. Prohovnik [et al.] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42 (7). – P. 1834–1838.
215. Improving adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma: a pilot of a randomized clinical trial / J. L. Kamps, M. A. Rapoff, M. C. Roberts [et al.] // *Child. Health Care.* – 2008. – Vol. 37 (4). – P. 261–277.

216. Inflammation in ischemic stroke subtypes / A. Tuttolomondo, D. D. Raimondo, R. Pecoraro [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18 (28). – P. 4289–4310.
217. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma / J. J. Lima, S. Zhang, A. Grant [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173 (4). – P. 379–385.
218. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis / A. Prasse, G. Zissel, N. Lützen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 540–548.
219. Inhibition of toll-like receptor 4 with vasoactive intestinal peptide attenuates liver ischemia-reperfusion injury / W. Jiang, W. Tang, Q. Geng, X. Xu // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43. – P. 1462–1467.
220. Kalluri R. Epithelial mesenchymal transition and its implications for fibrosis / R. Kalluri, E. G. Neilson // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112.– P. 1776–1782.
221. Kelly E. A. Role of matrix metalloproteinases in asthma / E. A. Kelly, N. N. Jarjour // *Curr. Opin. Puhn. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 28–33.
222. Kimberly W. T. Biomarkers in Neurocritical Care / W. T. Kimberly // *Neurotherapeutics.* – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 17–23.
223. Ko J. H. Effect of postural change on nasal airway and autonomic nervous system established by rhinomanometry and heart rate variability analysis / J. H. Ko, T. B. Kuo, G. S. Lee // *Am. J. Rhinol.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 159–165.
224. Kumar A. Genetics of asthma: A molecular biologist perspective. / A. Kumar, B. Ghosh // *Clin. Mol. Allergy.* – 2009. – Vol. 7. – P. 7.
225. Lama M. Total serum immunoglobulin E in children with asthma / M. Lama, M. Chatterjee, T. K. Chaudhuri // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 28. – P. 197–200.

226. Landsman L. Distinct differentiation potential of blood monocyte subsets in the lung / L. Landsman, C. Varol, S. Jung // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 2000–2007.
227. Lazzar A. L. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma / A. L. Lazzar, A. Jr. Panettieri // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 488–495.
228. Liposomal vasoactive intestinal peptide for lung application: protection from proteolytic degradation / B. Stark, F. Andrae, W. Mosgoeller [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2008. – Vol. 70. – P.153–164.
229. Long-term follow-up of patients with asymptomatic occlusion of the internal carotid artery with good and impaired cerebral vasomotor reactivity / I. Kimiagar, A. Bass, J. M. Rabey [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1285–1290.
230. Lung function and symptom perception in children with asthma and their parents / E. Horak, G. Grassl, D. Skladal, H. Ulmer // *Pediatric Pulmonol.* – 2003. – Vol. 35 (1). – P. 23–28.
231. Mannino D. M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D. M. Mannino, A. S. Buist // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370.– P. 765–773.
232. Mannino D. M. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease / D. M. Mannino // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 627–643.
233. Measuring cerebral vasoregulation - the possible clinical implications / J. J. Van der Harst, M. J. Aries, P. C. Vroomen [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2013. – Vol. 157 (6). – P. A5239.
234. Mehra V. C. Cytokines and cardiovascular disease / V. C. Mehra, V. S. Ramgolam, J. R. Bender // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 78. – P.805–818.

235. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths / S. R. Salpeter, N. S. Buckley, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144 (12). – P. 904–912.
236. Methodological perspectives for the assessment of adaptation in chronic diseases, exemplified by asthma bronchiale in childhood / F. Haverkamp, D. Staab, K. Müller-Sinik, M. Rüniger // *Klin. Padiatr.* – 2004. – Vol. 216 (1). – P. 1–6.
237. Mice lacking the VIP gene show airway hyperresponsiveness and airway inflammation, partially reversible by VIP / A. M. Szema, S. A. Hamidi, S. Lyubsky [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. L880–L886.
238. Misaka S. Aoki YInhalable powder formulation of a stabilized vasoactive intestinal peptide (VIP) derivative: anti-inflammatory effect in experimental asthmatic rats / S. Misaka, Y. Aoki, S. Karaki // *Peptides.* – 2010. – Vol. 31. – P. 72–78.
239. Moghaddasi M. A comparison of cerebral vasomotor reactivity in diabetic and nondiabetic Iranian patients / M. Moghaddasi, M. Mamarabadi, A. H. Habibi // *J. Res. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 15 (1). – P. 50–53.
240. Montelukast for prevention and treatment of asthma exacerbations in adults: Systematic review and meta-analysis / H. P. Zhang, C. E Jia, Y. Lv [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2014. – Vol. 35. – P. 278–287.
241. Mukherjee D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C. G. Patil // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76 (6). – P.85–90.
242. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D. A. Groneberg, D. Quarcoo, N. Frossard, A. Fischer // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59. – P. 1139–1152.

243. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke / C. Hjalmarsson, M. Bjerke, B. Andersson [et al.] // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* – 2014. – Vol. 19 (6). – P. 51–58.
244. Neuropeptide Y polymorphism increases the risk for asthma in overweight subjects; protection from atherosclerosis in asthmatic subjects-the cardiovascular risk in young Finns study / U. Jaakkola, T. Kakko, M. Juonala [et al.] // *Neuropeptides.* – 2012. – Vol. 46 (6). – P.321–328.
245. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production / M. Kulka, C. H. Sheen, B. P. Tancowny [et al.] // *Immunology.* – 2008. – Vol. 123. – P. 398–410.
246. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children / A. C. Drews, M. M. Pizzichini, E. Pizzichini [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – P. 1597–1601.
247. Onoue S. Bioactive analogues and drug delivery systems of vasoactive intestinal peptide (VIP) for the treatment of asthma/COPD / S. Onoue, S. Yamada, T. Yajima // *Peptides.* – 2007. – Vol. 28. – P.1640–1650.
248. Ortega V. E. Asthma pharmacogenetics: responding to the call for a personalized approach / V. E. Ortega, M. E. Wechsler // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 399–409.
249. Overweight, race, and psychological distress in children in the Childhood Asthma Management Program / B. G. Bender, A. Fuhlbrigge, N. Walders, L. Zhang // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120 (4). – P. 805–807.
250. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: The role of glucocorticoid sensitivity / G. E. Miller, A. Gaudin, E. Zysk, E. Chen // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123. – P. 824–830.
251. Pascual R. M. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview / R. M. Pascual, S. P. Peters // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 477–486.

252. Patel B. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker / B. Patel, H. S. Markus // *Int. J. Stroke.* – 2011. – Vol. 6. – P. 47–59.
253. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast / M. Klotsman, T. P. York, S. G. Pillai [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2007. – Vol. 17 (3). – P.189–196.
254. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators / D. Amantea, G. Nappi, G. Bernardi [et al.] // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276 (1). – P. 13–26.
255. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound. Pt I : Test performance / A. V. Alexandrov, M. A. Sloan, L. K. Wong [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2007. – Vol. 17. – P. 11–18.
256. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound. Pt II : Test performance / A. V. Alexandrov, M. A. Sloan, L. K. Wong [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2007. – Vol. 18. – P. 14–20.
257. Prescott S. L. The development of respiratory inflammation in children / Prescott S. L. // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2006. – Vol. 7. – P.89–96.
258. Psychological factors in childhood asthma / F. Macri', F. P. Rossi, C. Lambiase [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2008. – Vol. 43 (4). – P. 366–370.
259. Pulmonary arterial hypertension: bridging the gap between efficacy, quality of life, and cost-effectiveness / R. Gandhi, N. Baker, A. Shek [et al.] // *Formulary.* – 2010. – Vol. 45. – P. 190–199.
260. Ranjana K. Mehta. Neuroergonomics: a review of applications to physical and cognitive work / K. Ranjana Mehta, Raja Parasuraman // *Front Hum. Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 889.
261. Regulatory T-cells more effectively suppress Th1- included airway inflammation compared with Th2 / N. Dehzad, T. Bopp, S. Reuter [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186. – P. 238–244.

262. Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma / M. A. Saba, H. Akbari, S. M. Banihashemian [et al.] // *Feyz J. Kashan Univ. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 17. – P. 366–372.
263. Reversed flow in the basilar artery in acute vertebrobasilar ischemia / V. K. Sharma, H. L. Teoh, B. P. Chan, B. K. Ong. // *J. Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1493–1495.
264. Rindsjo E. Mechanisms of IgE-mediated allergy / E. Rindsjo, A. Scheynius // *Exper. Cell Res.* – 2010. – Vol. 316. – P. 1384–1389.
265. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma / S. S. Deo, K. J. Mistry, A. M. Kakade, P. V. Niphadkar // *Lung India.* – 2010. – Vol. 27. – P. 66–71.
266. Russell J. H. Interaction between the immune and central nervous systems / J. H. Russell // *Immunol. Res.* – 2005. – Vol. 32 (1-3). – P.225–229.
267. Said S. I. The vasoactive intestinal peptide gene is a key modulator of pulmonary vascular remodeling and inflammation / S. I. Said // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1144. – P. 148–153.
268. Salpeter S. R. Cardiovascular effects of b-agonists in patient with asthma and COPD / S. R. Salpeter, M. Thomas // *CHEST J.* – 2004. – Vol. 125. – P. 2309–2321.
269. Samitas K. B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases / K. Samitas, J. Lotvall, A. Bossios // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2010. – Vol. 58. – P. 209–225.
270. Serum level of leptin and neuropeptide Y in children with mild asthma / Z. Doniec, K. Pierzchała-Koziec, W. Tomalak, R. Kurzawa // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2004. – Vol. 72 (1-2). – P. 9–13.
271. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial / C. F. Robertson, D. Price, R. Henry [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 323–329.

272. Silva G. Biomarkers in neurology / G. Silva, K. Furie // *Front. Neurol. Neurosci.* – 2009. – Vol. 25. – P. 55–61.
273. Sims J. E. The IL-1 family: regulators of immunity / J. E. Sims, D. E. Smith // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10 (2). – P. 89–102.
274. Smalley S. G. Immunomodulation of innate immune responses by vasoactive intestinal peptide (VIP): its therapeutic potential in inflammatory disease / S. G. Smalley, P. A. Barrow, N. Foster // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Vol. 157. – P. 225–234.
275. Spina D. Airway nerves: neurotransmitter release / D. Spina // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 283–285.
276. Suarez C. J. Innate immune mechanism in allergic asthma / C. J. Suarez, N. J. Parker, P. W. Finn // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008. – Vol. 8. – P. 451–459.
277. Systematic review and meta-analysis of parent and family-based interventions for children and adolescents with chronic medical conditions / E. F. Law, E. Fisher, J. Fales [et al.] // *J. Pediatr. Psychol.* – 2014. – Vol. 39 (8). – P. 866–886.
278. Szeffler S. J. Advances in pediatric asthma in 2014: Moving toward a population health perspective / S. J. Szeffler // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (3). – P. 644–652.
279. Tedeschi A. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors / A. Tedeschi, M. Lorini, R. Asero // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2005. – Vol. 30 (2). – P. 171–175.
280. Testa U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U. Testa, G. Pannitteri, G. L. Condorelli // *J. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 9 (12). – P. 1190–1221.
281. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi [et al.] // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66. – P. 989–998.

282. The Global Burden of Cardiovascular Disease / C. Deaton, E. Froelicheer, L. Wu [et al.] // *J. Cardiovasc. Nurs.* – 2011. – Vol. 26. – P. 5–14.
283. The Impact of Cardiac Contractility on Cerebral Blood Flow in Ischemia / C. R. Wira, E. Rivers, B. Silver, C. Lewandowski // *West J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 12 (2). – P. 227–232.
284. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase three rationale and methods / P. Ellwood, M. Asher, R. Beasley [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 10–16.
285. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. A. Rank, J. B. Hagan, M. A. Park [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 724–729.
286. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology / N. W. Johnston, S. L. Johnston, J. M. Duncan, [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 132–138.
287. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: A community study / V. Mok, D. Ding, J. Fu [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 2791–2793.
288. Tsivgoulis G. Advances in transcranial Doppler ultrasonography / G. Tsivgoulis, A. V. Alexandrov, M. A. Sloan // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2009. – Vol. 9 (1). – P. 46–54.
289. Van der Spuy W. J. Interrelation between inflammation, thrombosis and neuroprotection in cerebral ischemia / W. J. Van der Spuy, E. Pretorius // *Rev. Neurosci.* – 2012. – Vol. 23. – P. 269–278.
290. Van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography [Электронный ресурс] / G. van Wezel-Meijler. – Режим доступа : http://www.ginastma.org/pdf/gina_report_2002.pdf.
291. Variation in cerebral blood flow velocity with cerebral perfusion pressure >40 mm Hg in 42 children with severe traumatic brain injury /

- S. Philip, O. Chaiwat, Y. Udomphorn [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 37 (11). – P. 2973–2978.
292. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints / A. Kearney-Schwartz, P. A. Rossignol, S. Bracard [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (4). – P. 1229–1236.
293. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension / V. Petkov, W. Mosgoeller, R. Ziesche [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1339–1346.
294. Vasoactive intestinal polypeptide evokes only a minimal headache in healthy volunteers / J. M. Hansen, J. Sitarz, S. Birk, A. M. Rahmann // *Cephalalgia: an Int. J. Headache.* – 2006. – Vol. 26. – P. 992–1003.
295. Vasoactive intestinal polypeptide in the respiratory tract: physiology and pathophysiology / D. A. Groneberg, K. F. Rabe, U. Wagner [et al.] // *Pneumologie.* – 2004. – Vol. 58 (5). – P. 330–338.
296. Veres T. Z. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma / T. Z. Veres, S. Rochlitzer, A. Braun // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 122. – P. 203–214.
297. Viridis A. How to evaluate microvascular organ damage in hypertension: assessment of endothelial function / A. Viridis, S. Taddei // *High. Blood. Press. Cardiovasc. Prev.* – 2011. – Vol. 18 (4). – P. 163–167.
298. Williams D. R. Social determinants: Taking the social context of asthma seriously / D. R. Williams, M. Sternthal, R. J. Wright // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 3. – P. S174–184.
299. Wine J. J. Parasympathetic control of airway submucosal glands: central reflexes and the airway intrinsic nervous system / J. J. Wine // *Auton. Neurosci.* – 2007. – Vol. 133. – P. 35–54.
300. Wright R. J. Prenatal maternal stress and early caregiving experiences: Implications for childhood asthma risk / R. J. Wright // *Pediatr. Perinatal Epidemiol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 8–14.

ДОДАТОК А

АНКЕТА ДЛЯ БАТЬКІВ

(нужное подчеркнуть)

дата заполнения _____ 201__ г.

1. ФИО _____ дата рождения _____
2. Домашний адрес _____ контактный телефон _____
3. Школа № _____, класс _____
4. Ваша семья: ПОЛНАЯ НЕПОЛНАЯ
5. Место работы родителей, проф/вредности
МАМА _____ ПАПА _____
6. БОЛЕЗНИ РОДИТЕЛЕЙ, РОДСТВЕННИКОВ
астма _____
пищевая аллергия _____
лекарственная аллергия _____
атопический дерматит _____
аллергический ринит, конъюнктивит _____
бронхит _____
аллергия на растения _____
аллергия на укусы насекомых _____
крапивница _____
эндокринная патология _____
реакции на прививки _____
7. Беременность данным ребенком протекала нормально?
ДА, НЕТ (какая патология?)
8. Роды нормальные? ДА, НЕТ (какая патология?)
9. Грудное вскармливание: НЕ БЫЛО,
БЫЛО ДО _____ МЕСЯЦЕВ.
10. Группа крови ребенка _____

27. Была ли когда-нибудь зудящая сыпь после употребления продуктов, медикаментов или без видимой причины? где располагалась _____
 ДА 1-2 раза ДА много раз НЕТ
28. Бывают ли у Вас неприятные ощущения (покалывание, жжение, зуд губ, подбородка, во рту, тошнота, рвота) или сыпь после употребления креветок, крабов, раков (НУЖНОЕ ПОДЧЕРКНУТЬ)? ДА НЕТ
29. Бывают ли у Вас неприятные ощущения (покалывание, жжение, зуд губ, подбородка, во рту, тошнота, рвота) или сыпь после употребления фруктов, овощей, выпечки, квашеной капусты (НУЖНОЕ ПОДЧЕРКНУТЬ)? ДА НЕТ
30. Были ли у Вас реакции на укусы насекомых (какая реакция, какое насекомое)? _____ ДА НЕТ
31. Косметикой какой фирмы Вы пользуетесь? _____ (указать название)
32. Каким шампунем Вы пользуетесь? _____ (указать название)
33. Каким мылом Вы пользуетесь? _____ (указать название)
34. Был ли когда-нибудь выставлен диагноз экзема, нейродермит, атопический дерматит? ДА НЕТ
35. Был ли когда-нибудь выставлен диагноз аллергический ринит, конъюнктивит? ДА НЕТ
36. Сколько раз вы находились в реанимации, в связи с приступом удушья или какими-либо проявлениями аллергии? _____ раз за всю жизнь

ЭКОЛОГИЯ ЖИЛЬЯ

1. Проживаете в: частном секторе
 этажном доме (этаж _____)

2. В вашем доме бывает сыро, запах сырости (плесень на стенах, протекающие краны, сантехника)? Да Нет
3. Есть ли в доме подвал ДА НЕТ;
4. Возраст дома: ДО 5 ЛЕТ, 5-10 ЛЕТ, БОЛЕЕ 10 ЛЕТ
5. Ремонт 1 РАЗ В 3 ГОДА, В 5 ЛЕТ, В 10 ЛЕТ.
6. Время проживания: ВСЮ ЖИЗНЬ РЕБЕНКА
ПОСЛЕДНИЕ _____ ЛЕТ,
7. При смене места жительства (на море и т.д.) состояние улучшается
ДА, НЕТ.
8. Отопление ПЕЧНОЕ, ГАЗОВОЕ, ПАРОВОЕ,
ЦЕНТРАЛЬНОЕ.
9. Воздух вашего района чистый: ДА НЕТ;
10. Имеются ли в комнате ковры: ДА НЕТ;
11. Аквариум: ДА НЕТ;
12. Комнатные растения ДА НЕТ
13. Животные ДА НЕТ, если да то какие _____
14. Частота уборки квартиры _____ РАЗ В НЕДЕЛЮ
15. Какими средствами бытовой химии Вы пользуетесь, как часто?
(УКАЖИТЕ ФИРМУ, СРЕДСТВО, СК-КО РАЗ В НЕД)
стир порошок _____ - _____ раз в нед
моющее для посуды _____ - _____ раз в нед
16. Постель ребенка : ПЕРЬЕВАЯ / СИЛИКОНОВАЯ /
СИНТЕПОНОВАЯ/ ВАТНАЯ/ ШЕРСТЯНАЯ
17. Курят ли в комнате, где ребенок проводит большую часть времени
ДА НЕТ
18. Были ли тараканы в Вашем жилище ранее? ДА НЕТ
19. Ухудшается ли Ваше состояние во время уборки помещений?
ДА НЕТ

Неврологический анамнез

1. Состоял ли ребенок на учете у невролога? ДА НЕТ

диагноз _____

2. Беспокоят ли ребенка такие жалобы: головная боль, головокружение, носовые кровотечения, перебои в работе сердца, частые перепады настроения, потливость, трудности при засыпании (нужное подчеркнуть).

3. Как часто возникают эти симптомы? Несколько раз в нед., 1 раз в 2 нед., 1 раз в мес. (нужное подчеркнуть)

4. Что способствует облегчению состояния? Сон-отдых, проходят самостоятельно, прием лекарственных средств (каких?) _____ (нужное подчеркнуть)