

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**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

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Недельська Світлана Миколаївна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської педіатрії.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Овчаренко Леонід Сергійович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», завідувач кафедри педіатрії та неонатології з курсом амбулаторної педіатрії;

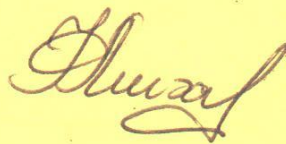
доктор медичних наук, професор **Беш Леся Василівна**, Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, професор кафедри педіатрії.

Захист відбудеться «03» лютого 2016 року о 14<sup>00</sup> на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «29» грудня 2015 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор



Н.С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Бронхіальна астма (БА) – одна з актуальних проблем сучасної клінічної медицини, у тому числі педіатрії. За критеріями поширеності, важкості перебігу, складності у діагностиці, терапії та реабілітації БА займає провідне місце серед "захворювань сторіччя" (Беш Л.В., 2010; Геппе Н.А., 2012; Охотнікова О. М., 2013; Недельська С.М. та співавт., 2014; Ducharme F.M. et al., 2014). Незважаючи на досягнуті успіхи у лікуванні БА, рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним, оскільки продовжує зростати кількість тяжких та резистентних до загальноприйнятого лікування варіантів БА, що нерідко призводить до інвалідизації та зниження основних показників якості життя дитини (Беш Л.В., 2010; Левенець С. С., 2012; Law E.F. et al., 2014; Szefler S.J., 2015). Маловивченими залишаються патогенетичні аспекти цієї проблеми, пов'язані з порушенням механізмів нервової регуляції стану дихальних шляхів (Чернышева О.Е., 2010, Овчаренко Л.С., 2012, Jaakkola U. et al., 2012, Hjalmarsson C. et al., 2014). 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 вплив ядухи на постачання мозку киснем та не визначено, як позначається цей вплив на гемодинаміці мозку. На сьогодні не досліджувалися кореляційні зв'язки між гіпоксією, яка є супутником нападів та виникає на тлі порушення ФЗД, і станом мозкової гемодинаміки (МГД) у дітей, хворих на БА. Тому низка авторів вказує на актуальність та необхідність проведення систематизованих наукових досліджень особливостей мозкового кровообігу дітей, хворих на БА (Wong L.J., 2011; Van der Harst J.J et al., 2013).

За даними літератури, складний патогенез БА не обмежується запаленням, яке розвивається внаслідок алергічних реакцій, але й включає нейрогенні механізми з участю нейропептидів (Кузнецова С.М., 2011; Недельська С.М., 2014). Більшість наукових досліджень присвячено впливу нейрогенних механізмів на стан дихальних шляхів, а саме нейрогенному контролю бронхіальної гіперреактивності, бронхоспазму тощо, проте практично не вивченим залишається вплив нейрогенного запалення на стан судинного русла центральної нервової системи (Овчаренко Л.С., 2013; Bharosay A. et al., 2013). 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 науковій літературі вказується, що у дитячому віці хлопчики хворіють на БА частіше, ніж дівчатка, але не доведені патогенетичні механізми таких відмінностей (Беш Л.В., 2010; Геппе Н. А., 2012; Охотнікова Е. Н., 2013).

Подальше вивчення цього питання дозволить провести ранню діагностику БА, адекватну патогенетичну терапію та дасть можливість вжити більш ефективні заходи щодо контролю над захворюванням з урахуванням гендерних особливостей перебігу БА.

На сьогодні багато наукових робіт лише констатують факти наявності психоемоційних порушень та негативних когнітивних змін у хворих на БА дітей, але достатніх доказів взаємозв'язку між станом судинної системи мозку та когнітивними розладами не існує (Безруков Л.О., 2011; Недельська С.М. і співавт., 2013; Ungar W.J. et al., 2012; Moftakhar P. et al., 2015). 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 та тривалості БА, взаємозв'язку активності нейрогенного запалення та стану МГД, вікової схильності до БА, дослідження патогенетичних механізмів когнітивних змін хворої на БА дитини. 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» (№ держ. реєстрації: 0112U005648). У рамках зазначеної теми дисертант здійснювала відбір тематичних хворих, власноруч проводила дослідження структурно-функціонального стану МГД, спірографію, медико-психологічне анкетування хворих, брала участь у виконанні імуноферментних досліджень.

**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 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; перебіг алергічного та нейрогенного запалення; когнітивні функції мозку; базисна терапія бронхіальної астми.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (збір скарг, даних анамнезу, фізикальне 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 запалення (вазоінтестинального пептиду, субстанції P, інтерлейкіну-5) 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, непараметричні методи, кореляційний аналіз) результатів дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дослідженні вперше проведена оцінка впливу базисної терапії на показники мозкової гемодинаміки у 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-базиллярній 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 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, виділити групу ризику щодо можливих цереброваскулярних порушень у даного контингенту хворих (Патент України на корисну модель № 95184 від 24.10.2014 р.). Оптимізовано критерії контролю БА у дітей з урахуванням гендерних особливостей перебігу захворювання і запропоновано новий спосіб оцінки рівню контролю БА у хлопчиків (Патент України на корисну модель № 95183 від 24.10.2014 р.). 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 і результати дисертації доповідалися на науково-практичній конференції для педіатрів і сімейних лікарів «Аспекти психології в педіатрії» (м. Запоріжжя, 2013), Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2013 та 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої та дорослої алергології: від дитини до дорослого» (м. Запоріжжя, 2013), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання імунології в педіатрії» (м. Львів, 2014).

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

**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. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена державною мовою на 183 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатка. Дисертацію ілюстровано 8 рисунками, 28 таблицями. Список використаної літератури нараховує 300 джерел (144 – кирилицею, 156 – латиною) та займає 35 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Дисертаційна робота базується на результатах комплексних загальноклінічних, інструментальних та лабораторних досліджень у процесі динамічного спостереження за 101 дитиною (71 хлопчик та 30 дівчаток) віком 10-17 років з діагнозом БА, які склали основну групу. Діти основної групи спостерігалися в алергологічному відділенні міської багатопрофільної дитячої лікарні № 5 м. Запоріжжя. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей (17 хлопчиків і 13 дівчаток), репрезентативних за віком і статтю, без наявності неврологічних, бронхо-легеневих і серцево-судинних захворювань. Середній вік дітей основної групи склав  $13,0 \pm 2,3$  років, контрольної –  $12,9 \pm 2,2$  років. Серед пацієнтів основної групи переважали діти із клінічними проявами середнього та середньоважкого перебігу БА, які становили 68,3% (69 осіб) від усіх хворих на БА дітей. Батьки пацієнтів були проінформовані щодо методів та обсягу досліджень, власноруч і добровільно підписали форму інформованої згоди на участь у дослідженні відповідно до принципів Гельсінської декларації, вимог типових положень питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та згідно з протоколом, затвердженим Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол засідання № 7 від 23.10.2014 р.). Критеріями включення у дослідження були вік пацієнтів 10-17 років, встановлений діагноз БА, відсутність в анамнезі ознак органічного ураження ЦНС та вогнищевої патології головного мозку, відсутність скарг і проявів неврологічної патології за даними неврологічного обстеження на початку дослідження. Діагноз БА встановлювався згідно з критеріями міжнародного педіатричного консенсусу з бронхіальної астми GINA (2012 р.). Діти, хворі на БА, отримували традиційну



базисну терапію на підставі "Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги", затвердженого наказом МОЗ України від 08.10.2013 р. № 868.

Відповідно до мети та завдань дослідження діти основної групи обстежувалися двічі: первинно та повторно через 3 місяці після проведеного лікування. Як первинне, так і повторне обстеження включали: загальноклінічне, у т.ч. загальноневрологічне, фізикальне та інструментальне дослідження ФЗД, доплерографічне обстеження магістральних судин голови і шиї з функціональними навантажувальними тестами, медико-психологічне тестування із заповненням відповідних анкет.

Дослідження ФЗД з визначенням об'ємних і швидкісних показників дихання проводилося методом спірометрії з використанням комп'ютерного комплексу «Пульмовінд» зав. № 07508108 (м. Київ). Ультразвукова доплерографія проводилась на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія) з використанням фазованого (частота 2-5 МГц) і лінійного (частота 6-12 МГц) датчиків з можливістю кольорового та енергетичного доплерівського картування. Ультразвукова доплерографія і дуплексне сканування магістральних судин головного мозку дітей, хворих на БА, здійснювались з визначенням екстракраніальних показників МГД: лінійної ( $V_{max}$ ) та об'ємної (FV) швидкості кровоплину по правій та лівій внутрішніх сонних артеріях (BCA), переднього об'ємного мозкового кровоплину (Anterior FV), заднього об'ємного мозкового кровоплину (Posterior FV), загального об'ємного мозкового кровоплину (eFV), коефіцієнту асиметрії (AK) по BCA, аналізу гемодинамічних показників по правій та лівій хребетних артеріях (ХрА); з визначенням інтракраніальних показників:  $V_{max}$  по правій та лівій середніх мозкових артеріях (СМА), показників пульсативного індексу (PI) та індексу резистивності (IR), коефіцієнту асиметрії (AK) по СМА,  $V_{max}$  по венах Розенталя, оцінювали явища ангіоспазму у руслі СМА за даними індексу Ліндегарда. Проводився аналіз ауторегуляції мозкової гемодинаміки за результатами проби з гіперкапнічним навантаженням (із затримкою дихання) та розрахунком коефіцієнту реактивності на гіперкапнічне навантаження ( $Kp^+$ ). Вимірювалися діаметри правих та лівих BCA, ХрА.

Передній об'ємний мозковий кровоплин (Anterior FV) розраховували як суму FV по правій та лівій BCA; задній об'ємний мозковий кровоплин (Posterior FV) – як суму FV по правій та лівій ХрА. Загальний об'ємний мозковий кровоплин розраховували шляхом складання показників Anterior FV та Posterior FV.

Медико-психологічне тестування дітей, хворих на БА, з визначенням продуктивності, концентрації і стійкості уваги проводили з використанням тесту Бурдона. Враховуючи відсутність нормативних величин трьох вказаних

показників, їх аналіз здійснювався шляхом порівняння із аналогічними показниками дітей контрольної групи, а також в залежності від ступеня контролю, тривалості БА та за результатами проведеного лікування.

Для всебічного аналізу особливостей МГД дітей основної групи розподілено в залежності від ступеня контролю БА: неконтрольований перебіг БА встановлено у 36 осіб, частково контрольований – у 29 осіб, контрольований – у 36 осіб. Також враховували загальну тривалість захворювання та період БА. У періоді загострення БА перебували 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). Ремісію БА було констатовано у 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 проведення оцінки активності нейрогенного та алергічного запалення шляхом імуноферментного аналізу з основної групи дітей було відібрано 34 дитини, а з контрольної групи – 20 дітей. Діти, хворі на БА, були досліджені двічі: у стадії неконтрольованого перебігу БА та через 3 місяці після проведеного протизапального лікування і досягнення контролю над захворюванням. Рівні нейропептидів субстанції Р (Subst. P) і вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) у сироватці крові досліджувалися з використанням діагностичних тест-наборів BGM Diagnostic, Австрія; рівень інтерлейкіну-5 (IL-5) – з використанням діагностичного тест-набору Bender MedSystems GmbH, Австрія. Визначення маркерів запалення проводили згідно з оригінальними інструкціями, що додавалися до наборів, у Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету (директор – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Для аналізу особливостей перебігу запального процесу і показників гемодинаміки мозку залежно від базисних медикаментозних препаратів, які отримували хворі для досягнення контролю над перебігом БА, серед дітей основної групи було відокремлено 42 дитини та розподілено на такі групи: діти, 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 (26 осіб); діти, які отримували антилейкотрієнові препарати (АлТП) – монтелукаст у вікових дозах (5 осіб); діти, які отримували ІГКС та АлТП водночас – комбіноване лікування (11 осіб). Групою порівняння стали діти, які знаходились впродовж року і більше у стані стійкої ремісії і не приймали жодних медикаментозних препаратів з приводу БА – 15 осіб.

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  $Me$  (Q25-Q75). 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  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначені доплерографічні патерни екстракраніальної ГД (ЕГД) та інтракраніальної ГД (ІГД) у дітей, хворих на БА. Виявлені такі особливості показників ЕГД: знижена  $V_{max}$  по ВСА відносно здорових дітей на 8,5% ( $91,45 \pm 4,60$  см/с проти  $100,00 \pm 3,41$  см/с відповідно;  $p < 0,05$ ), асиметрія кровоплину (АК) по ВСА перевищувала відповідний показник здорових дітей на 54,4% ( $19,04 \pm 3,65\%$  проти  $12,33 \pm 2,55\%$  відповідно,  $p < 0,05$ ). Враховуючи доведену відсутність вірогідної різниці у діаметрах ВСА у дітей основної та контрольної груп, підвищення АК по ВСА можливо пояснити розвитком доклінічних проявів ангіодистонії у дітей, хворих на БА. Встановлені знижені показники об'ємного мозкового кровоплину у басейнах ХрА: FV по правій ХрА –  $153,35 \pm 6,31$  мл/хв проти  $198,46 \pm 9,53$  мл/хв у здорових дітей ( $p < 0,05$ ); FV по лівій ХрА –  $170,29 \pm 6,47$  мл/хв проти  $220,58 \pm 9,00$  мл/хв відповідно ( $p < 0,05$ ). Ізольоване зниження показників FV по ХрА визначає вірогідне значне зниження на 21,6% заднього об'ємного кровоплину (Posterior FV) у дітей, хворих на БА:  $323,64 \pm 10,07$  мл/хв проти  $412,32 \pm 32,80$  мл/хв у здорових ( $p < 0,05$ ). Виявлені порушення ЕГД свідчать про розвиток регіонарної гіпоперфузії у вертебро-базиллярній зоні мозку і повинні розглядатись як предиктори виникнення ранніх проявів цереброваскулярних порушень у даного контингенту хворих.

Доведено, що неконтрольованість перебігу БА та тривалість БА понад 5 років негативно впливають на показники ЕГД, а саме: у дітей, хворих на БА, з тривалістю хвороби до 5 років  $V_{max}$  по правій ВСА вірогідно вище, ніж у дітей з

тривалістю хвороби понад 5 років на 9,1% ( $p < 0,05$ ); FV Posterior у хворих з неконтрольованим перебігом БА та тривалістю хвороби понад 5 років вірогідно нижче на 22,3% ( $p < 0,05$ ), ніж у здорових дітей. Після досягнення контролю над БА FV Posterior зростав до  $357,00 \pm 22,23$  мл/хв, але залишався статистично значуще меншим на 13,3% ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з аналогічним показником дітей контрольної групи. Отже, досягнення контролю над захворюванням не сприяло підвищенню показників МГД у басейнах ХрА (V max по обох ХрА, Posterior FV) до рівня здорових дітей.

Проведений кореляційний аналіз підтверджував безпосередній зв'язок порушень ФЗД і показників ЕГД у хворих на БА дітей обох статей: лінійних, об'ємних швидкостей кровоплину, показників ангіодистонії. У хлопчиків негативні зміни показників ФЗД сприяли порушенню ЕГД раніше, ніж у дівчаток: при тривалості хвороби вже менше 5 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 вертебро-базиллярній зоні (у басейнах обох ХрА, зниженню Posterior FV) у дітей обох статей, а саме: у хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА встановлені прямі сильні кореляційні зв'язки 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 встановлені: пряма сильна кореляційна залежність між FV по лівій ХрА та індексом Тіффно ( $r = +0,81$ ;  $p < 0,05$ ), пряма помірною кореляційною залежністю між FV Posterior та індексом Тіффно ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Виявлені особливості показників ІГД. У дітей всіх ступенів контролю БА показники  $Kp^+$  вірогідно нижче відносно здорових дітей ( $p < 0,05$ ), а саме: у хворих з неконтрольованою БА –  $1,09 \pm 0,04$  проти  $1,18 \pm 0,02$  відповідно; у хворих з частково контрольованою формою БА –  $1,07 \pm 0,02$  проти  $1,18 \pm 0,02$  відповідно; у хворих з контрольованою формою БА –  $1,08 \pm 0,03$  проти  $1,18 \pm 0,02$  відповідно (рис. 1.).

У дітей, хворих на БА, незалежно від ступеня контролю БА, мав місце достовірно низький показник  $Kp^+$  відносно  $Kp^+$  здорових дітей, що свідчило про зниження вазодилататорного резерву та порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Виявлені вірогідні відмінності  $Kp^+$  між хворими і здоровими хлопчиками:  $1,07 \pm 0,02$  проти  $1,16 \pm 0,03$  відповідно ( $p < 0,05$ ), а також

хворими хлопчиками та хворими дівчатками:  $1,07 \pm 0,02$  проти  $1,13 \pm 0,02$  відповідно ( $p < 0,05$ ).

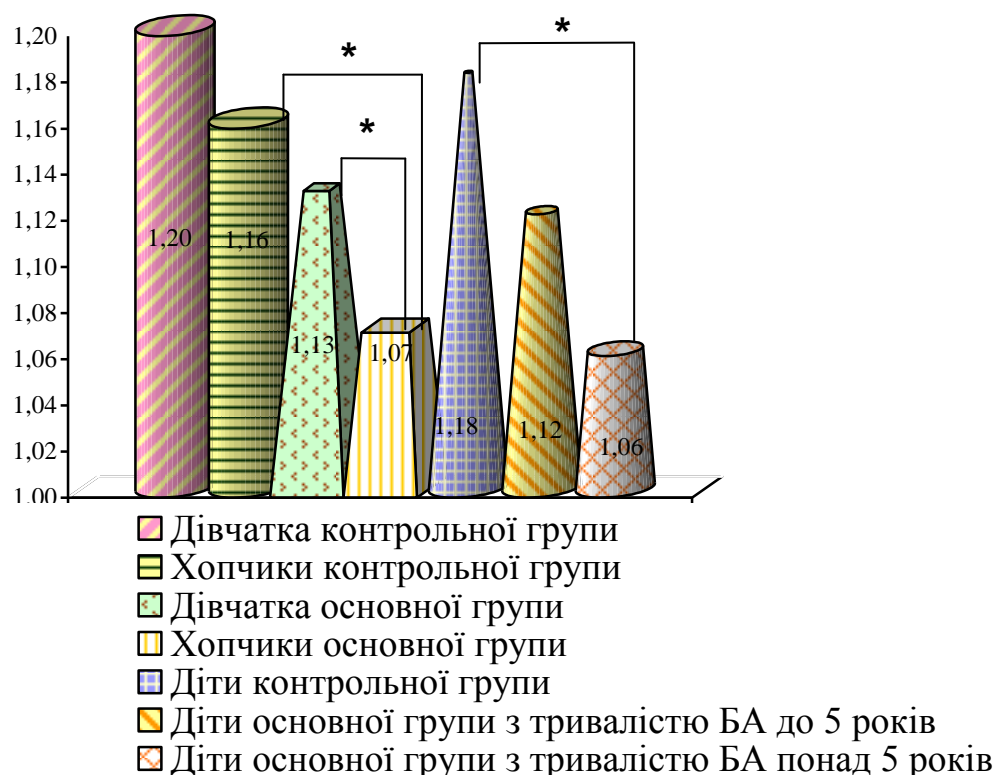


Рис. 1. Показники коефіцієнта реактивності на гіперкапічне навантаження ( $Kp^+$ ) у дітей, хворих на БА (умовні одиниці).

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

За результатами проби з гіперкапічним навантаженням  $Kp^+$  був статистично нижчим у хворих хлопчиків порівняно із здоровими хлопчиками, а також дівчатками, хворими на БА, у зв'язку з чим хлопчики, хворі на БА, повинні розглядатись як контингент підвищеного кардіоваскулярного ризику. Показники  $Kp^+$  у дітей основної групи відповідали негативній реакції на гіперкапічне навантаження і свідчили про відсутність у них фізіологічно очікуваної реакції на гіперкапіцію.

Показники венозного кровоплину ( $V_{max}$  по вені Розенталя) у всіх дітей, хворих на БА, були вищі, ніж 15,0 см/с, що, згідно літературних даних є доплерографічними патернами венозної дисгемії (Лелюк В.Г., 2003; Росин Ю.Л., 2006). Тривалість хвороби понад 5 років, навіть в стадії контролю, негативно впливала на венозний відтік і не нівелювала явища дисгемії, тобто структури головного мозку у дітей основної групи знаходилися в стані гіпоксії за рахунок

явищ персистуючої венозної дисгемії та веностазу навіть за умови досягнення контролю над БА (рис. 2).

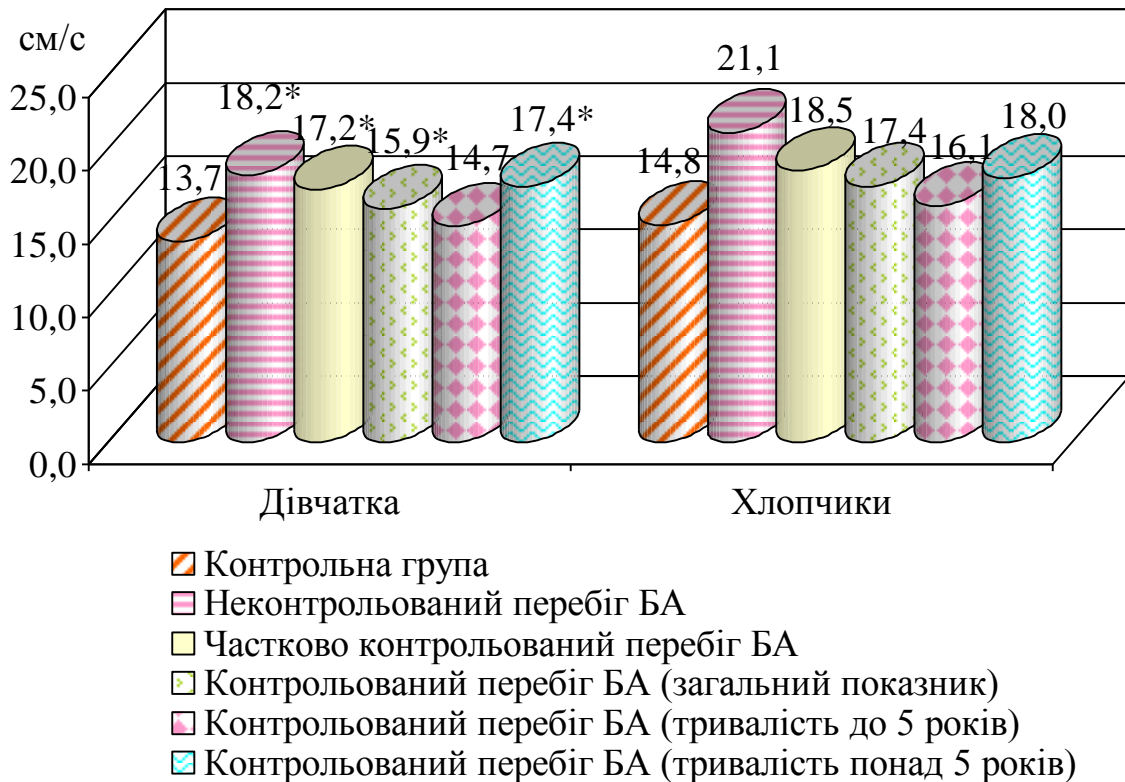


Рис. 2. Показники  $V_{max}$  по вені Розенталя у дітей основної та контрольної груп.

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

Проведений кореляційний аналіз підтверджує безпосередній зв'язок між порушеннями ФЗД та показниками венозного відтоку від структур мозку, станом ауторегуляторних властивостей судин головного мозку у дітей, хворих на БА. Так, у дівчаток з частково контрольованою формою БА встановлено пряму сильну кореляційну залежність між  $ОФВ_1$  та  $Kp^+$  ( $r=+0,78$ ;  $p<0,05$ ). У хлопчиків з частково контрольованою формою встановлена зворотня помірна кореляційна залежність між  $V_{max}$  по вені Розенталя та об'ємом форсованого видиху за 1 с ( $r=-0,43$ ;  $p<0,05$ ); пряма помірна кореляційна залежність між  $Kp^+$  та форсованою життєвою ємністю легень ( $r=+0,45$ ;  $p<0,05$ ).

У дітей основної групи з неконтрольованим перебігом БА вихідний рівень нейропептиду VIP у сироватці крові вірогідно нижче, ніж у дітей групи контролю –  $0,03 \pm 0,004$  пг/мл проти  $0,07 \pm 0,005$  пг/мл відповідно ( $p<0,05$ ). Після проведеного лікування і переведення процесу у контрольовану форму рівень VIP статистично значно 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 БА і наближався до рівня здорових дітей (рис. 3).

Також реєструвався вірогідно вищий (майже у 7 разів) рівень IL-5 у сироватці крові дітей основної групи з неконтрольованою БА у порівнянні зі здоровими дітьми:  $1,46 \pm 0,24$  пг/мл проти  $0,27 \pm 0,03$  пг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Досягнення контролю над захворюванням асоціювалося зі значним зниженням його рівня у порівнянні з неконтрольованим періодом: з  $1,46 \pm 0,24$  пг/мл до  $0,74 \pm 0,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Таким чином, при досягненні контролю над перебігом БА, незалежно від тривалості хвороби, у дітей основної групи спостерігалось підвищення у сироватці крові концентрації потужного ендогенного бронходилататора VIP, і зниження рівня IL-5 до рівнів відповідних показників здорових дітей. Отже, як VIP, так і IL-5 можуть бути важливими діагностичними маркерами ефективності проведеного лікування та показниками ступеня керованості перебігу БА.

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.

Важливо зазначити, що рівень VIP у сироватці крові мав гендерну закономірність коливань: у хворих хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА він був достовірно нижчий на 55,0% ( $0,03 \pm 0,003$  пг/мл), ніж у хлопчиків групи контролю ( $0,07 \pm 0,01$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Вочевидь, що схильність до БА та більш висока захворюваність на БА хлопчиків може бути пов'язана із зниженням вмісту в сироватці крові рівня VIP як потужного бронходилататора і маркера нейрогенного запалення.

Доведено патогенетичну значущість активності алергічного і нейрогенного запалення у патологічних змінах МГД у дітей, хворих на БА. У дівчаток з неконтрольованим перебігом БА встановлені зв'язки: між вмістом у сироватці крові IL-5 та V тах правої ВСА ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,05$ ), 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 тах лівої ВСА ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ) при тривалості БА до 5 років. Зниження рівня VIP у сироватці крові як бронходилататора, що спостерігалось при неконтрольованому перебігу БА, сприяло зниженню V тах по ВСА, а значить, і асоціювалося із посиленням проявів регіонарної гіперперфузії у каротидному басейні. У хворих хлопчиків встановлено взаємозв'язок вмісту VIP із більшою кількістю показників МГД, а саме: при неконтрольованому перебігу БА – із V тах правої ВСА ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ), із збільшенням тривалості хвороби кореляційна залежність між цими показниками посилювалася ( $r = +0,71$ ;  $p < 0,05$ ); із V тах лівої ВСА ( $r = +0,47$ ;  $p < 0,05$ ); із FV по правій ВСА при тривалості БА понад 5 років ( $r = +0,50$ ;  $p < 0,05$ ); із АК V тах у СМА ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Отже, у

дівчаток, хворих на БА, встановлено наявність кореляційних взаємозв'язків показників МГД із вмістом у сироватці крові як нейропептиду VIP, так IL-5, у хлопчиків, хворих на БА, – лише з рівнем нейропептиду VIP.

За результатами проби Бурдона виявлено такі особливості когнітивних функцій мозку у дітей основної групи: знижена концентрація уваги, про що свідчила вірогідно висока кількість помилок у порівнянні з групою контролю –  $10,1 \pm 0,7$  проти  $7,6 \pm 1,0$  відповідно ( $p < 0,05$ ); показник рівня стійкості уваги у хворих з неконтрольованою БА був статистично нижчим, ніж у здорових –  $1,13 \pm 0,06$  проти  $1,28 \pm 0,07$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Негативно впливали на показники рівня стійкості уваги період загострення та тривалість БА понад 5 років. Доведено гендерні особливості когнітивних функцій: у хлопчиків, хворих на БА, показник стійкості уваги був статистично нижчим, ніж у хворих дівчаток –  $1,23 \pm 0,03$  проти  $1,39 \pm 0,04$  відповідно ( $p < 0,05$ ) за рахунок більш низької продуктивності уваги –  $424 \pm 11$  проти  $474 \pm 15$  відповідно ( $p < 0,05$ ). У період неконтрольованої і частково контрольованої БА показники стійкості уваги у хлопчиків достовірно нижчі, ніж аналогічні показники дівчаток, хворих на БА. Все вищезазначене свідчить про зниження когнітивних функцій, а саме уваги, у дітей, хворих на БА. З урахуванням того, що клінічних проявів неврологічної патології у дітей, хворих на БА, які перебували під нашим спостереженням, не було, виявлені порушення у дітей основної групи потрібно розглядати як помірні (м'які) когнітивні розлади.

Також було доведено, що у дітей основної групи на когнітивні функції мозку (продуктивність, концентрацію та рівень стійкості уваги) негативно впливали явища веностазу і міжпівкульної асиметрії, зниження вазодилататорного резерву та механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. Так, у дівчаток з неконтрольованим перебігом БА встановлена 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 у зменшенні кількості помилок та появою зворотної помірної кореляційної залежності між вказаними показниками ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ). Також, у дівчаток з неконтрольованим перебігом хвороби встановили зворотною 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 неконтрольованим перебігом БА встановлена зворотня кореляційна залежність середньої сили між стійкістю уваги та  $V_{max}$  по вені Розенталя ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Таким чином, з посиленням явищ веностазу стійкість уваги погіршується при неконтрольованому перебігу БА у дітей обох статей.



Базисна монотерапія ІГКС і комбіноване лікування (ІГКС та АлТр) позитивно впливали на більшість з проаналізованих показників МГД, а саме: вірогідно покращились показники венозного відтоку ( $V_{\text{тах}}$  по венах Розенталя) на 15,5% та 24,2% відповідно ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з неконтрольованим періодом, поліпшилась перфузія головного мозку за рахунок підвищення  $V_{\text{тах}}$  по ВСА на 11,9% та 19,2% відповідно ( $p < 0,05$ ). Комбінована терапія сприяла вірогідному зменшенню проявів асиметрії кровотоку за рахунок зниження показника АК по СМА на 51,6% ( $p < 0,05$ ), а застосування базисної терапії ІГКС – зниженню показника індекса Ліндегарда на 15,6% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зменшення проявів ангіоспазму у порівнянні з неконтрольованим періодом.

Використання у якості базисних засобів ІГКС сприяло підвищенню рівня VIP у сироватці крові дітей основної групи (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 рівня дітей групи контролю (з  $0,04 \pm 0,007$  пг/мл до  $0,05 \pm 0,004$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Отже, ці схеми терапії найбільш ефективно впливали на активність нейрогенного запалення.

Незалежно від обраної схеми терапії, проведене лікування не впливало на підвищення FV Posterior до рівня групи контролю, тобто у дітей, хворих на БА, залишалися явища гіпоперфузії у вертебро-базиллярній зоні. Жодна із зазначених схем базисної протизапальної терапії не привела до статистично значущого підвищення показника  $Kp^+$  і не покращила здатність судин дітей, хворих на БА, адекватно реагувати на гіперкапнію. Ряд показників ( $V_{\text{тах}}$  по ВСА та  $V_{\text{тах}}$  по вені Розенталя), на які базисна фармакотерапія ІГКС та комбінована терапія БА здійснювали позитивний вплив в процесі лікування, у період ремісії мали негативну тенденцію (погіршилися) та вірогідно відрізнялись від аналогічних показників групи контролю.

Таким чином, виявлено позитивний вплив базисної терапії ІГКС та їх комбінації з АлТр-препаратами не тільки на активність нейрогенного запалення за рівнем вазоактивного інтестинального пептиду, але і на стан мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на БА, що свідчить про її переваги перед монотерапією АлТр-засобами.

## 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-базиллярній 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 хлопчиків з неконтрольованим перебігом БА рівень медіатора нейрогенного запалення VIP у сироватці крові 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 вазодилататорного 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); у якості базисних препаратів доцільно використовувати ІГКС або їх комбінацію з АлТр-засобами, які ефективно корегують активність нейрогенного запалення і покращують найбільшу кількість показників МГД.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. 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. – № 2 (61). – С.70–74. *(Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних).*

3. 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. *(Дисертантом проведено медико-психологічне тестування хворих, здійснено статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних).*

4. Недельська С. М. Социально-психологическая адаптация детей с бронхиальной астмой к школьному обучению / С. Н. Недельская, Е. В. Раскина, О. Ю. Акулова // Здоровье ребенка.-2013.- № 1 (44). – С. 85–91. *(Дисертантом здійснено статистичний аналіз отриманих даних).*

5. 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 // Запорожский медицинский журнал.- 2013.- 4 (79).- С. 58–61. *(Дисертантом проведено узагальнення матеріалу).*

6. 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. *(Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних).*

7. 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 // Здоровье ребенка. – 2014. – № 7 (58). – С.43–46. *(Дисертантом проведено клінічне та інструментальне обстеження хворих, здійснено статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних).*

8. 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.

9. 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. *(Дисертантом проведено медико-психологічне тестування хворих, здійснено статистичний аналіз та узагальнення отриманих даних).*

10. Недельська С.М. Нейрогенне запалення, нейропептиди «субстанція Р» і «вазоактивний інтестинальний пептид» у патогенезі бронхіальної астми у дітей (огляд літератури) / С. М. Недельська, О. Ю. Акулова // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – Т.6, № 3.- С. 45–54. *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних та їх узагальнення).*

11. 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). - № у 2014 07646. Заявл. 07.07.2014. Опубл. 10.12.2014 р.// Промислова власність. – 2014. – № 23. *(Здобувачу належить ідея винаходу, особисто проведено аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, відбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*

12. Патент України на корисну модель № 95184, МПК (2014.01) A61B 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). – № у 2014 07647. Заявл. 07.07.2014. Опубл. 10.12.2014 р. // Промислова власність. – 2014. – № 23. *(Здобувачу належить ідея винаходу, особисто проведено аналіз сучасних інформаційно-літературних джерел, відбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, сформульовано формулу винаходу).*

13. Акулова О. Ю. Гендерні відмінності та залежність рівнів інтерлейкінів від ступеню контрольованості бронхіальної астми у дітей / О. Ю. Акулова // Матеріали XIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю (м. Львів, 2014) «Питання імунології в педіатрії». – Современная педиатрия. – 2014. -№5 (61). – С.157.

## АНОТАЦІЯ

**Акулова О.Ю. Клініко-функціональні особливості мозкової гемодинаміки у дітей, хворих на бронхіальну астму, та можливості її корекції. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2015.

Дисертація присвячена підвищенню ефективності лікування та удосконаленню ранньої діагностики цереброваскулярних порушень на підставі вивчення клініко-функціональних особливостей мозкової гемодинаміки (МГД) у дітей, хворих на бронхіальну астму (БА). Встановлено що, досягнення контролю над перебігом БА асоціюється із підвищенням в сироватці крові рівня вазоінтестинального пептиду та із зниженням рівня інтерлейкіну-5. Доведено, що у дітей, хворих на БА, спостерігаються порушення МГД у вигляді регіонарної гіпоперфузії у вертебро-базилярній зоні мозку, явищ веностазу та ангіоспазму, зниження вазодилататорного резерву та порушення механізмів ауторегуляції мозкового кровообігу. За даними кореляційного аналізу до чинників негативних змін МГД належать неконтрольованість перебігу, тривалість БА понад 5 років, гендерна приналежність хворих до чоловічої статі. Доведено негативний вплив порушень функції зовнішнього дихання, наявності системного запального процесу на показники МГД та когнітивні функції мозку дітей, хворих на БА. Встановлено, що позитивний вплив базисної терапії на МГД здійснюється за рахунок поліпшення показників венозного відтоку, зменшення проявів асиметрії кровотоку.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, мозкова гемодинаміка, нейрогенне запалення, вазоінтестинальний пептид, когнітивні функції, базисна терапія.

## АННОТАЦИЯ

**Акулова Е.Ю. Клинико-функциональные особенности мозговой гемодинамики у больных бронхиальной астмой детей и возможности ее коррекции. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины, Запорожье, 2015.

Работа посвящена повышению эффективности лечения и усовершенствованию ранней диагностики цереброваскулярных нарушений на

основе изучения клинико-функциональных особенностей мозговой гемодинамики (МГД) у больных бронхиальной астмой (БА) детей. Приведены результаты клинического, доплерографического обследования 101 больного БА ребенка 10-17 лет, которые составили основную группу, и 30 практически здоровых детей группы контроля. Для оценки влияния нейрогенного и аллергического воспаления на показатели МГД из основной группы детей была отобрана группа из 34 человек для иммунологического исследования содержания в сыворотке крови нейропептидов и интерлейкина-5 в разные периоды контроля БА.

У детей основной группы установлены низкие показатели объемного мозгового кровотока (FV) в бассейнах позвоночных артерий по сравнению с детьми группы контроля: FV по правой –  $153,35 \pm 6,31$  мл/мин против  $198,46 \pm 9,53$  мл/мин соответственно ( $p < 0,05$ ); FV по левой –  $170,29 \pm 6,47$  мл/мин против  $220,58 \pm 9,00$  мл/мин соответственно ( $p < 0,05$ ). Изолированное снижение показателей FV по позвоночным артериям определяет достоверное снижение заднего объемного кровотока (Posterior FV):  $323,64 \pm 10,07$  мл/мин у детей основной группы против  $412,32 \pm 32,80$  мл/мин у здоровых ( $p < 0,05$ ). Коэффициент асимметрии (АК) по внутренним сонным артериям превышал соответствующий показатель здоровых детей ( $19,04 \pm 3,65\%$  против  $12,33 \pm 2,55\%$ ;  $p < 0,05$ ). Установлен достоверно низкий коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку у детей основной группы относительно здоровых: при неконтролируемой форме БА –  $1,09 \pm 0,04$ , частично контролируемой форме –  $1,07 \pm 0,02$ , при контролируемой БА –  $1,08 \pm 0,03$  против  $1,18 \pm 0,02$  у детей группы контроля ( $p < 0,05$ ). У всех больных БА детей, особенно мальчиков, показатели венозного кровотока (V max по вене Розенталя) превышали показатели группы контроля, и были стабильно высокими не зависимо от степени контроля БА. Доказано, что особенностями МГД у больных БА детей являются: регионарная гипоперфузия в вертебро-базиллярной зоне мозга, явления веностаза и ангиоспазма, снижение вазодилататорного резерва, нарушение механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Факторами риска негативных изменений МГД выступают неконтролируемость течения, длительность БА более пяти лет, гендерная принадлежность больных к мужскому полу.

Неконтролируемое течение БА ассоциировалось со снижением в сыворотке крови детей основной группы уровня мощного эндогенного бронходилататора вазоинтестинального пептида (VIP) по сравнению с группой контроля ( $0,03 \pm 0,004$  пг/мл против  $0,07 \pm 0,005$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ) и с повышением уровня интерлейкина-5 ( $1,46 \pm 0,24$  пг/мл против  $0,27 \pm 0,03$  пг/мл

соответственно,  $p < 0,05$ ). Наличие корреляционных связей между содержанием в сыворотке крови VIP и течением БА, а также показателями МГД свидетельствует о возможности использования данного нейропептида в качестве маркера активности нейrogenного воспаления и показателя степени контроля БА. Нарушения МГД негативно влияли на показатели уровня стойкости, продуктивности и концентрации внимания, т.е. на когнитивные функции мозга больных БА детей.

Базисная монотерапия ингаляционными глюкокортикостероидами и их сочетание с антилейкотриеновыми препаратами не только эффективно влияла на активность нейrogenного воспаления, но и оказывала положительное воздействие на МГД за счет улучшения показателей венозного оттока, уменьшения проявлений межполушарной асимметрии кровотока. Не зависимо от схемы базисной терапии у детей с БА, даже при достижении контроля над заболеванием, имело место явления гипоперфузии в вертебро-базиллярном бассейне.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, мозговая гемодинамика, нейrogenное воспаление, вазоинтестинальный пептид, когнитивные функции, базисная терапия.

## ANNOTATION

**Akulova E. Y. Clinico-functional features of cerebral hemodynamics in children with bronchial asthma and possibilities of their correction. – The Manuscript.**

Dissertation for the Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.10 – pediatrics. – Zaporozhye state medical university, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2015.

The thesis is devoted to study the clinical and functional characteristics of cerebral hemodynamics in children with bronchial asthma and possibilities of its correction on the basis of basic therapy of asthma. The changes of hemodynamics of the brain such as regional vertebrobasilar hypoperfusion, venous outflow disturbance and vasospasm, decreased vasodilatory reserve and autoregulation of cerebral blood flow disturbance were typical for children with asthma. Risk factors of cerebral hemodynamics changes are uncontrolled clinical course, asthma duration more than 5 years, and male gender. It was also found that the negative impact of respiratory dysfunction and the systemic inflammatory activity on the cerebral hemodynamics and cognitive function of children with asthma. It is proved that the achievement of control over the course of asthma is associated with increase in serum level of vasoactive



intestinal peptide and a decreased level of interleukin-5. It is established that basic therapy of asthma contributes to the improvement of venous outflow, reduces the asymmetry of blood flow.

**Key words:** bronchial asthma, children, cerebral hemodynamics, neurogenic inflammation, vasoactive intestinal peptide, cognitive functions, basic therapy.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АК	–	коефіцієнт асиметрії
АлТр	–	антилейкотрієнові препарати
БА	–	бронхіальна астма
ВСА	–	внутрішня сонна артерія
ЕГД	–	екстракраніальна гемодинаміка
ІГКС	–	інгаляційні глюкокортикостероїди
ІГД	–	інтракраніальна гемодинаміка
Кр <sup>+</sup>	–	коефіцієнт реактивності на гіперкапічне навантаження
МГД	–	мозкова гемодинаміка
МК	–	мозковий кровоток
СМА	–	середня мозкова артерія
УЗД	–	ультразвукова доплерографія
ФЗД	–	функція зовнішнього дихання
ХрА	–	хребетна артерія
Anterior FV	–	передній об'ємний мозковий кровоток
FV	–	об'ємна швидкість кровотоку
IL-5	–	інтерлейкін-5
Posterior FV	–	задній об'ємний мозковий кровоток
r	–	коефіцієнт кореляції
Subst. P	–	субстанція Р
VIP	–	вазоактивний інтестинальний пептид
V max	–	максимальна лінійна швидкість кровотоку

Підписано до друку 25.12.2015. Гарнітура TimesNewRoman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0.  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 6667.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26