

© Дудник В.М., Хромих К.В.

УДК: 616.248-053:611.018.74:616-008.6

Дудник В.М., Хромих К.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОРУШЕННЯ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІЮ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Резюме. На сьогоднішній день відомо, що для багатьох хронічних захворювань характерно залучення у патологічний процес судинної системи, зокрема приділяється значна увага зміні структури та функції судинного ендотелію, і його роль в механізмах розвитку та можливостях контролю БА. Обстежено 224 дитини із алергічною БА у періоді загострення захворювання віком від 6 до 17 років із визначенням гомоцистеїну, VEGF та проведенням ультрасонографії сонних артерій та кардіоінтервалографії. Перебіг БА у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції із зростання рівня гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові, в межах 2,35 - 16,45 рази вище, ніж у здорових дітей, що залежало від рівня контролю захворювання. Вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію підтверджується наявністю змін процесів життєдіяльності організму симпатичним відділом вегетативної нервової системи (індекс напруження при КІГ $100,91 \pm 0,46$ од) та ультрасонографічними дослідженнями сонних артерій (потовщення КІМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, дисфункція ендотелію.

Вступ

За останні роки в усьому світі, в тому числі й Україні, спостерігається тенденція до зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) дітей, зміщення її початку на більш ранній вік та важчий перебіг. Низка досліджень, здійснених згідно з рекомендаціями Європейського товариства пульмонологів, свідчить про те, що близько 7 % дитячого населення страждають на БА [Регада та ін., 2012]. На сьогоднішній день відомо, що для багатьох хронічних захворювань характерно залучення у патологічний процес судинної системи, зокрема приділяється значна увага зміні структури та функції судинного ендотелію, і його роль в механізмах розвитку та можливостях контролю БА [Березенко та ін., 2004; Wanner, Mendes, 2010].

Зміни мікроциркуляції при ремоделюванні судинної стінки пов'язані із трьома механізмами: ангиогенезом, розширенням судин та підвищенням їх проникності, при чому участь у цих процесах можуть приймати різні медіатори [Антипків та ін., 2010]. Відомо, що судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є специфічним міогенним ендотеліальних клітин судин і стимулює ангиогенез, а в умовах патологічного процесу у великих концентраціях, коли є дисбаланс між медіаторами запалення, сприяє набряку і розширенню судин [Simpson et al., 2012]. Збільшуючи проникність мікросудин, VEGF створює умови для потрапляння білків плазми у позасудинний простір, що веде до набряку слизової оболонки, звуження діаметру дихальних шляхів і глибоких змін в позаклітинному матриксі [Sharma et al., 2009].

Окрім того, встановлений прямий цитотоксичний вплив на ендотелій судин гомоцистеїну, що провокує не лише пошкодження судинної стінки, але й сприяє розвитку дисфункції ендотелію, інгібуючи ріст клітин, веде до підвищення проліферації гладком'язових клітин судини та виникнення стресу ендоплазматичного ретикулума, посилення тромбогенезу та коагу-

ляції [Daly et al., 2004]. Як результат підвищується судинний опір, знижується еластичність та пружність судинного каркасу і бронхіального дерева. Наявність алергічного компонента, а саме поява медіаторів запалення (гістаміну, простагландину, брадикініну, інтерлейкінів тощо), значно поглиблює дані зміни [Halcox, Dea].

Метою роботи було встановити наявність порушення вазорегуляторної функції судинного ендотелію у дітей, хворих на алергічну бронхіальну астму.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 224 дитини із алергічною БА у періоді загострення захворювання віком від 6 до 17 років (середній вік $9,42 \pm 3,43$ років) на базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (Україна). Верифікацію діагнозу БА проводили згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.13р. по бронхіальній астмі у дітей із урахуванням рекомендацій "Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі" (Global Initiative for Asthma, GINA, 2010) та рекомендацій, затверджених на XII з'їзді педіатрів України (2010 р., м. Київ). В якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження.

Гомоцистеїн визначали методом рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після послідовної обробки робочого розчину трибутилфосфіном та парахлормеркурібензоатом за методом О.О. Пентюка (2003). Медіана - $17,36 [11,3 - 24,5]$ мкмоль/л. VEGF в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IBL International (Німеччина). Медіана - $431,66 [238,04 - 658,09]$ пг/мл. Усім дітям як контрольної, так і основної групи була проведена кардіоінтервалографія (за Р.М. Баєвським) для визначення вихідного вегетативного тонуусу і реактивності на підставі аналізу

Таблиця 1. Товщина комплексу інтима - медіа у дітей, хворих на бронхіальну астму, у порівнянні із маркерами дисфункції ендотелію.

Товщина комплексу інтима - медіа	Маркери ендотеліальної дисфункції	
	Гомоцистеїн	VEGF
до 0,9 мм	16,16±0,55*	441,14±2,98*
0,9 - 1,3мм	17,96±0,21*	452,36±1,21*
Більше 1,3 мм	18,59±0,53*;**	569,11±3,56*;**
Здорові діти	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28
p₁	≤ 0,001	≤ 0,001
p₂	0,0023	<0,001

Примітка: *p₁ - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей; **p₂ - різниця достовірна відносно між показниками групи дітей, хворих на БА, із ТКІМ до 0,9 мм та із ТКІМ більше 1,3 мм.

Таблиця 2. Показники кардіоінтервалографії дітей, хворих на бронхіальну астму (M±m).

Показники	Діти, хворі на бронхіальну астму	Здорові діти
Мода (Мо)	0,61±0,02	0,72±0,02
Амплітуда моди (АМо)	18,86±0,17	19,07±0,26
Варіаційний розмах (DX)	26,41±0,19	29,76±0,41
Індекс напруження (ІН)	100,91±0,46*	59,83±0,63
Коефіцієнт монотонності (КМ)	0,83±0,05	0,68±0,07
Вегетативний показник ритму (ВГР)	16,09±0,16	21,57±0,36
Показник адекватності процесів регуляції (ПАПР)	31,96±0,24	26,46±0,32

Примітка: * p = 0,01 - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей.

варіабельності серцевого ритму. Для запису кардіоінтервалограми був використаний електрокардіографічний комплекс "CARDIO", фірми "Ютас" (Україна). Проводився безперервний запис послідовних кардіоциклів (інтервалів R - R) у II стандартному відведенні при швидкості руху стрічки 50 мм/с. Для вирішення практичних завдань з визначення градацій тяжкості стану хворої дитини та виявленню особливостей реактивності організму досліджувалось 100 послідовних кардіоциклів (R - R). Потім проводилась математична обробка ЕКГ з визначенням величин RR - інтервалу і розрахунком наступних показників: мода (Мо), амплі-

туда моди (АМо), варіаційний розмах (DX), вегетативний показник ритму (ВГР), індекс напруги регулюючих систем (ІН), коефіцієнт монотонності (КМ). Вихідний вегетативний тонус оцінюють по першому вимірюванню ІН і виділяють: ейтонію або збалансований стан регуляторних систем ВНС (ІН від 30 до 90 умовних одиниць), симпатикотонію (помірне переважання тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи, ІН від 90 до 160 умовних одиниць), гіперсимпатикотонію (такі значення показника можуть свідчити про перенапруження регуляторних систем, ІН від 161 умовної одиниці і вище) і ваготонію (ІН від 29 умовних одиниць і нижче). Ультрасонографія (УСГ) сонної та плечової артерії проводилось на апараті Philips HD11 XE у В - режимі із кольоровим доплеровським картуванням потоків лінійним датчиком в діапазоні 5 - 10 МГц, оптимально 7 МГц. Оцінювали товщину комплексу інтима - медіа (ТКІМ) з обох сторін.

Статистична обробка отриманих результатів була проведена за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 20 (2013 р.), із застосуванням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. Обговорення

Спостерігались зміни рівня гомоцистеїну та VEGF у дітей, хворих на алергічну БА, а саме підвищення до 19,78±0,46 мкмоль/л та 359,69±14,26 пг/мл, відповідно, що у 2,54 та 16,45 рази вище у порівнянні зі здоровими дітьми. Аналіз залежності гомоцистеїну та VEGF від рівня контролю показав, що при неконтрольованих формах БА їх вміст становить 21,13±0,75 мкмоль/л та 407,48±27,19 пг/мл відповідно, що у 1,37 та 1,22 рази вище, ніж у дітей, хворих на БА, із контрольованим перебігом (p < 0,01).

ТКІМ у дітей, хворих на БА (1,07±0,02 мм), була достовірно товща (p ? 0,001) і становила на 13,22 % більше у порівнянні із показником здорових дітей. Слід відмітити, що проба із реактивною гіперемією показала, що у дітей, хворих на БА, приріст діаметра судини (7,42±0,06 %) був на 53,43 % менше, ніж у здорових дітей, що вказує на порушення ендотеліозалежної вазодилатації. Розглядаючи залежність показників ультрасонографії сонних артерій від рівнів контролю БА було встановлено, що ТКІМ при контрольованому пе-

Таблиця 3. Показники кардіоінтервалографії у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання (M±m).

Рівень контролю БА	Мо	АМо	DX	ІН	КМ	ВГР	ПАПР
Контрольована, n=21	0,63±0,02	18,38±1,43	28,24±1,53	99,95±9,46*	0,69±0,08	17,63±0,92	30,32±2,87
Частково контрольована, n=56	0,62±0,09	18,87±0,83	25,91±1,08	99,19±5,86*	0,83±0,06	15,77±0,76	31,65±1,69
Неконтрольована, n=79	0,6±0,01	19,26±0,72	26,42±0,94	106,04±5,09*	0,85±0,05	16,01±0,58	33,03±1,51
Без БТ, n=68	0,61±0,01	18,51±0,75	26,24±1,05	96,66±5,9*	0,84±0,06	15,97±0,73	31,48±1,71
Здорові діти, n=40	0,72±0,02	19,07±0,26	29,76±0,41	59,83±0,63	0,68±0,07	21,57±0,36	26,46±0,32

Примітка: p ≤ 0,01 - різниця вірогідна відносно показників групи здорових дітей

ребігу становить $0,98 \pm 0,06$ мм, що на 35,72 % перевищує даний показник здорових дітей та на 42,73 % при неконтрольованій БА ($p \leq 0,001$).

Провівши порівняльний аналіз між ТКІМ та обраними нами маркерами ендотеліальної дисфункції, було відмічено, що вміст гомоцистеїну та VEGF на 13,09 % та 22,49 % відповідно вищий при потовщенні КІМ більше 1,3 мм, аніж у дітей, хворих на алергічну БА, із ТКІМ до 0,9 мм (табл. 1).

Для визначення ведучого типу вегетативної нервової системи усім обстеженим дітям була проведена кардіоінтервалографія. Було встановлено, що основний показник даного обстеження - Індекс Напруження (ІН) різнився у дітей, хворих на БА ($100,91 \pm 0,46$) від такого у здорових дітей ($59,83 \pm 0,63$), що вказує на переважання регуляції процесів життєдіяльності симпатичним відділом вегетативної нервової системи (табл. 2).

Проаналізувавши показники КІГ залежно від ступенів важкості БА, достовірної різниці між показниками КІГ та важкістю БА виявлено не було. Так, інтормітуючій БА ІН становив $102,64 \pm 5,12$ од, що відповідає переважанню симпатичної нервової регуляції, так само як і при персистуючому перебігу середнього ступеня

важкості ($106,52 \pm 8,99$ од). Розглянувши показники КІГ залежно від рівня контролю БА, виявлено, що достовірної різниці між даними показниками та рівнем контролю захворювання немає (табл. 3).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Перебіг БА у дітей супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції із зростання рівня гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові, в межах 2,35 - 16,45 рази вище, ніж у здорових дітей, що залежало від рівня контролю захворювання. Вазорегуляторні порушення функції судинного ендотелію підтверджується наявністю змін процесів життєдіяльності організму симпатичним відділом вегетативної нервової системи (індекс напруження при КІГ $100,91 \pm 0,46$ од) та ультрасонографічними дослідженнями сонних артерій (потовщення КІМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Перспективою подальших досліджень є визначення впливу біохімічних та інструментальних маркерів ендотеліальної дисфункції на своєчасність діагностики та покращення лікування бронхіальної астми у дітей.

Список літератури

- Антипкін Ю. Г. Лазерна доплерівська флоуметрія у дослідженні ендотеліальної функції у дітей з бронхіальною астмою / Ю. Г. Антипкін, Н. І. Гончаренко, Б. А. Тарасюк // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 2, № 16. - С. 307-312.
- Бронхіальна астма / [Регада М.С., Регада М.М., Фурдичко Л.О. та ін.]. - Львів, 2012. - с. 147
- Функціональний стан ендотелію та системи L-аргінін - NO у дітей з хронічними гепатитами / [Березенко В.С., Тарасюк Б. А., Динник О. Б., Гончаренко Н. І.] // Перинатологія. - 2004. - № 3. - С. 12-15.
- Association of VEGF polymorphisms with childhood asthma, lung function and airway responsiveness / Sharma S., Murphy A.J., Soto-Quiros M.E. [et al.] // Eur. Respir. J. - 2009. - № 33. - P. 1287-1294.
- Genetic Variation in Vascular Endothelial Growth Factor-A and Lung Function / A. Simpson, A. Custovic, R. Tepper [et al.] // Am. J Respir. Crit. Care Med. - 2012. - Vol. 185, № 11. - P. 1197-1204.
- Halcox J. Childhood origins of endothelial dysfunction / Halcox J., Deanfield J. // Heart. - 2005. - 91. - P. 1272-1274.
- Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy / S. Daly, A. Cotter, A.E. Molloy [et al.] // Semin. Vase. Med. - 2004. - № 5. - P. 190-200.
- Wanner A. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research / A. Wanner, E. S. Mendes // Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med. - 2010. - № 182. - P. 1344-1351.

Дудник В.М., Хромых Е.В.

НАРУШЕНИЕ ВАЗОРЕГУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Резюме. На сегодняшний день известно, что для многих хронических заболеваний характерно вовлечение в патологический процесс сосудистой системы, в частности уделяется значительное внимание изменению структуры и функции сосудистого эндотелия, и его роль в механизмах развития и возможностях контроля БА. Нами обследовано 224 ребенка с аллергической БА в периоде обострения в возрасте от 6 до 17 лет с определением уровня гомоцистеина и VEGF в сыворотке крови и проведением ультразвуковой сонных артерий и кардиоинтервалография. Течение БА у детей сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции по росту уровня гомоцистеина и VEGF в сыворотке крови, в пределах 2,35 - 16,45 раза выше, чем у здоровых детей, зависело от уровня контроля заболевания. Вазорегуляторные нарушения функции сосудистого эндотелия подтверждается наличием изменений процессов жизнедеятельности организма симпатичным отделом вегетативной нервной системы (индекс напряжения при КИГ $100,91 \pm 0,46$ ед) и Ультрасонографические исследованиями сонных артерий (утолщение КИМ до $1,07 \pm 0,02$ мм).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, дисфункция эндотелия.

Dudnyk V.M., Khromykh E.V.

VASOREGULATORY VIOLATIONS OF VASCULAR ENDOTHELIAL IN CHILDREN WITH ALLERGIC ASTHMA

Summary. Today we know that for many chronic diseases characterized by involvement in the pathological process of the vascular system, including places high emphasis on changing the structure and function of vascular endothelium and its role in the mechanisms of control of asthma and opportunities. We examined 224 children with allergic asthma in acute disease age from 6 to 17 years with determination of homocysteine, VEGF and conduct ultrasonography of the carotid arteries and cardiointervalography. The course of asthma in children accompanied by the development of endothelial dysfunction increase homocysteine levels and VEGF in serum

within 2,35 - 16,45 times higher than in healthy children depended on the level of control of the disease. Vasoregulatory vascular endothelial dysfunction confirmed by changes in processes of vital activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system (stress index $100,91 \pm 0,46$ units) and ultrasonographic examination of the carotid arteries (IM thickening to $1,07 \pm 0,02$ mm).

Key words: bronchial asthma, children, endothelial dysfunction.

Стаття надійшла до редакції 15.12.2014

Дудник Вероніка Михайлівна - д.м.н., професор, завідувач кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 067 7449148; dudnykv@mail.ru

Хромих Катерина Вадимівна - клінічний ординатор кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

© Пантьо В.В. 1, Коваль Г.М. 1, Пантьо В.І. 2, Назарчук О. А. 3

УДК: 579.861.24.097.22:615.33:615.849.19]-093

Пантьо В.В.¹, Коваль Г.М.¹, Пантьо В.І.², Назарчук О. А.³

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" медичний факультет (пл. Народна 1, м. Ужгород, 88000); ¹кафедра мікробіології, вірусології та імунології; ² кафедра загальної хірургії; ³Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018)

ВПЛИВ ЛАЗЕРНОГО ОПРОМІНЕННЯ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* НА МІНІМАЛЬНУ ІНГІБУЮЧУ КОНЦЕНТРАЦІЮ ДЕЯКИХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Резюме. У статті представлені результати дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжинами хвиль 635 та 870 нм на чутливість клінічних ізолятів *Staphylococcus aureus*, а також колекційного тест-штаму *S. aureus* ATCC 29213 до антибактеріальних препаратів різних груп методом серійних макророзведень у рідкому поживному середовищі. Отримані результати свідчать про суттєве підвищення чутливості до антибактеріальних препаратів (напівсинтетичні антибіотики пеніцилінової групи, цефалоспорици, аміноглікозиди, тетрацикліни) опромінених культур *Staphylococcus aureus*. При опроміненні усіх штамів *Staphylococcus aureus*, МІК досліджуваних антибактеріальних препаратів зменшилася у 2-4 рази, порівняно з контрольними серіями дослідів, у яких використовували неопромінені культури.

Ключові слова: стафілокок, антибіотик, чутливість, лазер.

Вступ

Умовно-патогенні мікроорганізми - збудники опортуністичних інфекцій характеризуються вираженою популяційною пластичністю і високим адаптаційним потенціалом [Пульнева та ін., 2011; Levy, 2002; Bhavnani et al., 2006]. В умовах наростаючого селекційного тиску з боку застосовуваних хіміотерапевтичних, антисептичних і дезінфікуючих засобів спостерігається швидке виникнення і поширення резистентності мікроорганізмів до цих препаратів. Суттєвим недоліком нерациональної антибіотикотерапії є різке прискорення термінів еволюції патогенних мікроорганізмів [Tkachuk, Dima, 2004].

Одне з провідних місць серед збудників госпітальних інфекцій посідає *Staphylococcus aureus*. Особливого значення проблема стафілококових інфекцій набула у зв'язку із здатністю до міжвидового і, навіть, міжродового обміну генетичним матеріалом і обумовленим цим швидким поширенням полірезистентних до антибіотиків штамів [Garcia-Lara et al., 2005; Gibbons et al., 2004; Kovalchuk et al., 2011].

Широке використання антибіотиків з профілактичною метою сприяє селекції резистентних штамів мікроорганізмів, підвищує вірогідність розвитку суперінфекції [Kutsyk, 2011; Rymsha, 2012].

У зв'язку з цим сьогодні виняткової актуальності набувають питання вивчення механізмів резистентності сучасних нозокоміальних патогенів до протимікробних

засобів, налагодження систем моніторингу за поширенням госпітальних штамів і впровадження дієвих протиепідемічних заходів, відчувається гостра проблема в розробці нових стратегічних підходів до протимікробної терапії [Levy et al., 2002; Tkachuk, Dima, 2004; Rymsha, 2012].

Одним із таких підходів є поєднання фізичних факторів у комплексі з традиційною антибіотикотерапією. Зокрема, поширення набуло використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) [Karū, 2003; Porov, 2011].

На сьогоднішній день у нашій країні достатньо широко використовують лазерне випромінювання низької інтенсивності при лікуванні та профілактиці різноманітних захворювань, що дозволяє стверджувати про наявність в Україні лазерної медицини [Porov, 2011].

Разом з тим багато питань взаємодії НІЛВ різних довжин хвиль з клітинами прокариот залишаються відкритими та потребують подальшого вивчення.

Метою роботи було дослідження впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжинами хвиль 635 та 870 нм на чутливість *Staphylococcus aureus* до загальноновживаних антибактеріальних препаратів різних груп.

Матеріали та методи

Досліджено вплив НІЛВ на чутливість до антибакте-