

Dudnik V M, Khromykh K V. The role of asthma's basic therapy in the development of endothelial dysfunction in children. *Pedagogy and Psychology of Sport*. 2015;1(2):45-52. eISSN 2450-6605. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14934>
<http://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/PPS/article/view/12223>

Original text

Dudnik V M, Khromykh K V. The role of asthma's basic therapy in the development of endothelial dysfunction in children. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(2):45-52. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14934>
<http://ois.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%282%29%3A45-52>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%282%29%3A45-52>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/534655>
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14934>

Formerly *Journal of Health Sciences*. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives
2011 - 2014

<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive> <<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.

Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial

use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 20.10.2014. Revised 18.01.2015. Accepted: 25.01.2015.



**INTERDYSCYPLINARNA KONFERENCJA
NAUKOWA 15 - 16 I 2015 BYDGOSZCZ**
J a k o ś ć

SPORCIE

trzy panele:

- jakość w sporcie

- kariera dwutorowa

**- aspekty ekonomiczne, prawne,
pedagogiczne kultury fizycznej**

Miejsce konferencji: Instytut Kultury Fizycznej UKW, ul. Sportowa 2, Bydgoszcz

HONOROWY PATRONAT



**ОЦІНКА РОЛІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ В РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

**THE ROLE OF ASTHMA'S BASIC THERAPY IN THE DEVELOPMENT OF
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN**

**В.М. ДУДНИК, К.В. ХРОМИХ
VM DUDNIK, KV KHROMYKH**

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра педіатрії № 2
Pirogov Vinnitsa National Medical University, Pediatrics Department № 2**

Резюме

Мета роботи - оцінка базисної протизапальної терапії інгаляційними глюкокортикоїдами в розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на бронхіальну астму. **Матеріали та методи.** Комплексно обстежено 224 дитини, хворі на БА, віком 6 – 17 років, із визначенням гомоцистеїну та судинного ендотеліального фактора росту. В якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей. **Результати.** Встановлено, що вірогідність виникнення небажаних ефектів найвища при застосуванні монотерапії ІГК (OR 8,889; 95 % CI 4,803 – 16,449) та комбінованій терапії із кромонами (OR 1,111; 95 % CI 1,051 – 2,734). Визначено, що чинниками ризику зростання вмісту гомоцистеїну більше 17,36 (11,3 – 24,5) мкмоль/л та VEGF вище 431,66 (238,04 – 658,09) пг/мл в сироватці крові дітей, хворих на БА були застосування ДАІ без доставочного пристрою та збільшення дози ІГК.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ендотеліальна дисфункція.

Abstract

Purpose - estimation of basic anti-inflammatory therapy with inhaled glucocorticoids in the development of endothelial dysfunction in children with asthma. **Materials and methods.** Comprehensively examined 224 children with asthma, aged 6 - 17 years, with determination of homocysteine and vascular endothelial growth factor. 40 healthy children were examined as a control group. **Results.** Established that the likelihood of adverse effects when using the highest GCI monotherapy (OR 8,889; 95% CI 4,803 - 16,449) and combination therapy with mast cell membranes stabilizers (OR 1,111; 95% CI 1,051 - 2,734). Determined that the risk factors increase homocysteine than 17.36 (11.3 - 24.5) mmol / l and VEGF above 431.66 (238.04 - 658.09) pg / ml

in serum of children with asthma were using of doses aerosol inhalators without conveying device and without increasing of IGC dose.

Key words: asthma, children, endothelial dysfunction.

Актуальність проблеми. Окрім необхідності контролю БА, постає питання безпеки використання значної кількості препаратів базисної протизапальної терапії. В першу чергу це стосується застосування ІГК, дієвість і форми випуску котрих викликає низку дискусійних питань.

На даний момент ІГК прийнято розглядати як засоби першої лінії допомоги у хворих із БА, але поряд із їх високою ефективністю, стоїть значна кількість місцевих та системних небажаних ефектів цієї терапії, зокрема розвиток дисфункції ендотелію судинної стінки. ІГК можуть впливати на бронхіальну мікроциркуляцію інгібуванням продукції проангіогенних цитокінів/хемокінів та через супресивну дію на імунні клітини, які експресують проангіогенні молекули (VEGF; фактор росту, що виділяється тромбоцитами (PDGF або тимідинфосфорилази); фактор росту фібробластів (FGF-1, FGF-2); ангіопоеїн-1)[3]. Механізм впливу ІГК на судинну стінку до кінця не з'ясований, його пов'язують з гальмуванням вивільнення ліпідних медіаторів і активаторів кінінової системи, зниженням активності гіалуронідази.

Відома велика кількість чинників, які характеризують стан судинного ендотелію, але нами були обрані саме гомоцистеїн через його зв'язок із оксидативним стресом (в процесі окислення гомоцистеїну утворюються аніон O- і гідроксильний іон OH-, які ініціюють перекисне окислення ліпідів, що призводить до пошкодження ендотеліальних клітин і утворення окислених ліпопротеїдів плазми крові)[1] та судинний ендотеліальний фактор росту, який є специфічним міогеном ендотеліальних клітин судин і стимулює ангіогенез, сприяє набряку, розширенню судин та звуженню діаметру дихальних шляхів[2].

Метою нашої роботи була оцінка базисної протизапальної терапії інгаляційними глюкокортикоїдами в розвитку ендотеліальної дисфункції у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Комплексно було обстежено 224 дитини, хворі на БА, віком 6 – 17 років. Середній вік обстежених хворих склав $9,42 \pm 3,43$ років. Верифікацію діагнозу БА

проводили згідно наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013р. по бронхіальній астмі 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).

Всі дослідження та лікувальні заходи проводились за згодою хворих дітей та їх батьків. Гомоцистеїн визначали методом рідинної хроматографії на апараті Hewlett Packard (США) після послідовної обробки робочого розчину трибутилфосфіном та парахлормеркурібензоатом за методом Пентюка О.О., (2003). Ранжування рівнів гомоцистеїну проводили відповідно до рекомендацій D.W. Jacobsen (1998): маргінальний рівень гомоцистеїну – 10 – 15 мкмоль/л, легка форма гіпергомоцистеїнемії – 15 – 25 мкмоль/л, середня форма гіпергомоцистеїнемії – 25 – 50 мкмоль/л та важка форма гіпергомоцистеїнемії – понад 50 мкмоль/л. Судинний ендотеліальний фактор росту в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням стандартних наборів фірми IBL International (Німеччина). Розподіл рівнів VEGF здійснювали за допомогою статистичного методу поділу варіаційних рядів на квартилі: I квартиль – менше 248,45 пг/мл, II квартиль – 248,45 – 431,66 пг/мл, III квартиль – 431,66 – 654,21 пг/мл, IV квартиль – більше 654,21 пг/мл.

В якості контрольної групи було обстежено 40 здорових дітей, яким було виконано весь спектр клінічного, біохімічного та інструментального дослідження. 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 та їх обговорення. Персистуючий легкий перебіг БА спостерігався у $68,82 \pm 4,8$ % дітей, хворих на БА, які не отримували БПЗТ, що пояснюється частою відмовою батьків від призначеного лікування при незначній вираженості клінічних симптомів. В той час наявність персистуючого перебігу середнього ступеня важкості із частими нападами ядухи обумовило застосування адекватної БПЗТ у $48,09 \pm 4,37$ % пацієнтів.

Відмічено, що діти, хворі на БА, які користувались ІГК від 1 до 5 років мали на $(12,49 - 33,3)$ % частіше такі ускладнення проведеної терапії, як орофарингеальний кандидоз ($69,57 \pm 9,59$ %), дистонія ($62,5 \pm 12,1$ %), рефлекторний кашель і бронхоспазм ($81,82 \pm 11,63$ %), затримка росту ($66,67 \pm 5,22$ %) та генералізована вірусна інфекція ($47,37 \pm 11,45$ %), ніж діти із тривалістю лікування до року та більше 5 років. Вірогідність виникнення ускладнень БА при лікуванні ІГК достовірно вища (OR 9,028; 95 % CI 2,824 – 28,856), ніж при застосуванні інших видів БПЗТ, а вірогідність появи небажаних ефектів отриманої терапії

ІГК є значно вищою при використанні ДАІ без доставочного пристрою (OR 5,143; 95 % CI 2,302 - 11,490) та є фактором ризику щодо виникнення цих ускладнень (RR 4,568; 95 % CI 2,182 – 9,561).

Згідно Глобальної стратегії лікування та профілактики БА (2011 року) виділяють низькі, середні та великі добові дози ІГК залежно від виду діючої речовини. Так, для будесоніду та беклометазону діпропіонату низькими добовими дозами є дози у 100 – 200 мкг, середніми – 200 – 400 мкг, високими – більше 400 мкг, а для флютиказону пропіонату низькою добовою дозою є доза у 100 – 200 мкг, середня – 200 – 500 мкг, висока – більше 500 мкг. Розподіливши обстежених дітей залежно від отриманої дози та діючої речовини ІГК нами було визначено, що найбільша кількість дітей, хворих на БА, які отримували базисну протизапальну терапію ІГК отримували низькі дози препаратів на (32,98 – 52,01) % частіше, ніж середні та високі дозування. Застосування середніх (RR 1,169; 95 % CI 0,611 – 2,24) та високих (RR 1,167; 95 % CI 1,140 – 9,743) доз ІГК є факторами ризику щодо виникнення наявності небажаних ефектів на фоні БПЗТ ІГК.

Усі діти, які отримували БПЗТ були розподілені нами на дві групи: ті, які отримували прості препарати (на основі однієї діючої речовини) та ті, котрі отримували комбіновані препарати БПЗТ (на основі двох і більше діючих речовин). Проаналізувавши наявність ускладнень при застосуванні різних груп БПЗТ було встановлено, що вірогідність виникнення небажаних ефектів найвища при застосуванні монотерапії ІГК (OR 8,889; 95 % CI 4,803 – 16,449). Що стосується комбінованих варіантів БПЗТ, то ризик виникнення ускладнень зростає при застосуванні ІГК у комбінації із b_2 – агоністами тривалої дії (RR 2,133; 95 % CI 1,315 – 14,427) та кромонами (RR 1,360; 95 % CI 1,215 – 8,599).

БПЗТ у дітей, хворих на БА, різнилась за групами отриманих препаратів, саме тому нами було оцінено вміст гомоцистеїну та VEGF залежно від видів даного лікування. Так, рівень обраних біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції при використанні ІГК був на 15,09 – 15,14 % вищим, ніж при терапії b_2 –агоністами тривалої дії (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Вміст біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від виду простої базисної протизапальної терапії

	Гомоцистеїн, мкмоль/л	VEGF, пг/мл
Інгаляційні глюкокортикоїди	18,76±0,35**	464,57±1,99**
b_2 –агоністи тривалої дії	15,93±0,53*	394,22±4,59*
Антилейкотрієнові препарати	18,93±0,6*	531,5±3,28*
Здорові діти, n =40	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28

p₁	< 0.001	
p₂	0,006	0,001

Примітка: * - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** - різниця вірогідна між показниками групи дітей, які користувались ІГК та тими, які використовували b_2 -агоністи тривалої дії.

Оцінюючи вміст приведених маркерів при застосуванні комбінованої терапії встановлено, що найвищий їх вміст спостерігався у випадку використання ІГК у поєднанні із кромонами на 23,85% та 5,58 % відповідно, ніж при поєднанні із b_2 -агоністами тривалої дії. Також відмічалось достовірне збільшення рівня гомоцистеїну на 21,92 % при порівнянні застосуванням комбінації ІГК із b_2 -агоністами тривалої дії та антилейкотрієновими препаратами. Відмічено, що використання антилейкотрієнових препаратів також супроводжується збільшенням вмісту гомоцистеїну та VEGF у 2,48 та 24,28 раз у порівнянні із здоровими дітьми (таблиця 1.2).

Таблиця 1.2

Вміст біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від виду простої базисної протизапальної терапії

	Гомоцистеїн, мкмоль/л	VEGF, пг/мл
ІГК + b_2 -агоністи тривалої дії	14,78±0,73**	468,29±5,81**
ІГК + антилейкотрієнові препарати	18,35 ± 0,63***	466,16 ± 3,99***
ІГК + кромони	19,41±0,89*	495,97±4,94*
Здорові діти, n =40	7,79 ± 0,02	21,89 ± 1,28
p₁	< 0.001	
p₃	0,008	0,01
p₄	0,007	0,302

Примітка: * - різниця вірогідна відносно показників здорових дітей; ** - різниця вірогідна між показниками групи дітей, які отримували ІГК + b_2 -агоністи тривалої дії та тими, які користувались комбінацією ІГК із кромонами; *** - різниця вірогідна між показниками групи дітей, які користувались ІГК із антилейкотрієновими препаратами та тими, які отримували ІГК із кромонами.

Проаналізувавши залежність між вмістом гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на БА, із видом доставочного пристрою нами було встановлено, що достовірно вищі рівні гомоцистеїну та VEGF спостерігались у пацієнтів, які використовували дозований аерозольний інгалятор ($23,01 \pm 0,63$ мкмоль/л та $510,38 \pm 4,36$ пг/мл) на 25,81% та 13,84 % відповідно, ніж ті, які користувались дозованим аерозольним інгалятором за допомогою спейсера ($17,07 \pm 0,45$ мкмоль/л та $439,75 \pm 3,02$ пг/мл). Також відмічалась значна різниця у значеннях біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції між дітьми, які користувались ДАІ без доставочного пристрою та тими, які використовували спейсери/небулайзери. Так, вміст гомоцистеїну та VEGF були достовірно вищими при використанні ДАІ без доставочного пристрою ($17,84 \pm 0,53$ мкмоль/л та $486,5 \pm 3,07$ пг/мл) на 4,32 % та 9,04 % відповідно у порівнянні із дітьми, які користувались спейсерами і на 12,89 % та 6,95 % відповідно - із тими, які використовували небулайзери ($15,54 \pm 0,81$ мкмоль/л та $338,11 \pm 5,48$ пг/мл). Встановлено, що фактором ризику щодо збільшення вмісту гомоцистеїну вище 17,36 (11,3 – 24,5) мкмоль/л у дітей, хворих на БА, є застосування ДАІ без доставочного пристрою (RR 1,253; 95 % CI 1,005 – 1,562). Вірогідність підвищення вмісту VEGF більше 431,66 (238,04 – 658,09) пг/мл у дітей, які застосовують ДАІ без доставочного пристрою (OR – 2,211; 95 % CI 1,484 – 10,092) вища, ніж у тих, які користуються ДАІ за спейсером/небулайзером (OR 1,719; 95 % CI 1,377 – 7,849).

Також нами встановлено, що лікування середніми та високими дозами ІГК є чинником ризику підвищення вмісту гомоцистеїну вище 17,36 (11,3 – 24,5) мкмоль/л (RR 2,250; 95 % CI 1,120 – 4,519 та RR 3,053; 95 % CI 2,297 – 31,366 відповідно). Що стосується зростання вмісту VEGF більше 431,66 (238,04 – 658,09) пг/мл, то він вірогідно підвищується при застосуванні низьких (OR 1,385; 95 % CI 1,117 – 4,602) та середніх (OR 2,462; 95 % CI 1,200 – 30,275) доз ІГК.

Висновки

1. Встановлено, що частота виникнення небажаних ефектів проведеної базисної протизапальної терапії ІГК значно вища при використанні пацієнтом ДАІ без доставочного пристрою (RR 4,568; 95 % CI 2,182 – 9,561), та не залежить від дози препарату.
2. Вірогідність виникнення небажаних ефектів найвища при застосуванні монотерапії ІГК (OR 8,889; 95 % CI 4,803 – 16,449) та комбінованій терапії із кромонами (OR 1,111; 95 % CI 0,051 – 2,734).
3. Визначено, що чинниками ризику зростання вмісту гомоцистеїну більше 17,36 (11,3 – 24,5) мкмоль/л та VEGF вище 431,66 (238,04 – 658,09) пг/мл в сироватці крові дітей, хворих на БА були застосування ДАІ без доставочного пристрою та збільшення дози ІГК.

References

Література

1. Tawakol, A., Omland, T., Gerhard, M. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associate with impaired endothelium-dependant vasodilatation in humans. *Circulation* 1997; 95: 1119-21.
2. Simpson A., Custovic A., Tepper R., Graves P., Stern D. A. Jones M. et al. Genetic Variation in Vascular Endothelial Growth Factor-A and Lung Function. *Am. J Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185(11); 1197–1204
3. Wanner A., Mendes E. S. Airway Endothelial Dysfunction in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Challenge for Future Research . *Am. J. of Respiratory and Crit. Care Med.* 2010; 182; 1344–1351.