

УДК: 616.248-036.1-071-053.5:616.23-018.74

© Е.К. Колоскова, Г.А. Билык, 2015

Е.К. КОЛОСКОВА, Г.А. БИЛЫК

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ШКОЛЬНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
БРОНХОВ**

Буковинский государственный медицинский университет (г. Черновцы, Украина)

Кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней

Резюме. В двух сопоставимых по основным клиническим признакам группах детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой, изучали клинико-иммунологические особенности персистенции заболевания в зависимости от выраженности ремоделирования бронхов. Группоформирующим признаком выступало содержание эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в мокроте пациентов: I группу сформировали 27 детей, у которых содержание фактора роста эндотелия сосудов было более 120 пг/мл, а 46 больных с уровнем VEGF менее 120 пг/мл вошли в состав II группы (сравнения). Установлено, что дебют бронхиальной астмы у детей в возрасте от 3 до 6 лет сопряжён с повышением в 4,6 раза риска более выраженных процессов ремоделирования дыхательных путей (VEGF >120,0 пг/мл) у пациентов школьного возраста. У каждого пятого школьника с активным ремоделированием дыхательных путей тяжесть бронхиальной астмы с клинической точки зрения оценивается как лёгкая, что требует более тщательного выбора противовоспалительной терапии, исходя из того, что у этих детей в 2,7 раза выше риск тяжёлых приступов заболевания. Высокие показатели содержания общего IgE (более 800,0 МЕ/мл) и интерлейкина-4 (более 4,0 нг/мл) сыворотки крови в 1,9 и 2,7 раз соответственно повышают риск высоких темпов ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у школьников. Посттестовая вероятность высоких темпов неоангиогенеза (содержание в мокроте VEGF >120,0 пг/мл) при таких параклинических маркерах возрастает в пределах от 8,12% до 10,87%. Показатели лабильности дыхательных путей в бронхоторной пробе с физической нагрузкой и быстродействующим β₂-агонистом достоверно на риск ремоделирования бронхов не влияли.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ремоделирование бронхов, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF).

E.K. KOLOSKOVA, G.A. BILYK

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA IN
SCHOOL AGE CHILDREN DEPENDING ON SEVERITY OF BRONCHIAL
REMODELING

Bukovinian State Medical University (Chernivtci, Ukraine)

Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases

Abstract. *There were studied the clinical and immunological features of persistent of bronchial asthma, depending on the severity of bronchial remodeling based on two comparable groups on the main clinical signs in school age children suffering from asthma. The sign of group forming was content of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the sputum of the patients: the first group (I) included 27 children who had the level of the vascular endothelial growth factor more than 120 pg / ml, and 46 patients with VEGF level less than 120 pg / ml were included in the group II (comparison one). It was found that the debut of bronchial asthma in children of 3 up to 6 years is conjugate with increase in risk of more severe airway remodeling ($VEGF > 120,0$ pg / ml) in school age patients by 4.6 times. Severity of asthma in every fifth pupil with active airway remodeling is to be evaluated clinically as easy, that therefore requires more careful choice of anti-inflammatory therapy due to that risk of severe attacks of the disease in these children is 2.7 times higher. High level of total Ig E (more than 800.0 IU / ml) and interleukin-4 (more than 4.0 ng / ml) increases the risk of high rates of airway remodeling in school age children with bronchial asthma by 1.9 and 2.7 times respectively. Post-test probability of high rates of neoangiogenesis at such paraclinical markers (content in sputum $VEGF > 120,0$ pg/ml) increases in the range from 8.12% to 10.87%. Parameters of airway lability in bronchomotor activity-induced test and quick-acting β 2-agonist did not have impact on risk of bronchial remodeling significantly.*

Keywords: *children, bronchial asthma, remodeling of the bronchi, vascular endothelial growth factor (VEGF).*

Вступление. Ремоделирование - это изменение размеров, массы или количества структурных компонентов тканей, возникающее в процессе роста либо в ответ на повреждение и/или воспаление. Отсюда вытекает, что процесс ремоделирования не всегда является патологическим, например, если он сопровождает нормальное развитие и рост легких и бронхов, либо отражает ответную реакцию на острое повреждение. Черты патологического процесса ремоделирование приобретает при хронических заболеваниях, в аномально измененных тканях, сопровождающихся нарушением их структуры или функции [1].

При бронхиальной астме причиной ремоделинга бронхов является их хроническое аллергическое воспаление [2], которое персистирует, поддерживая гипоксемические нарушения, что в последствии приводит к необратимым изменениям нормального функционирования дыхательных путей. Причины такого персистирования, способствующего ремоделированию бронхов, до конца неизвестны, однако описана роль повторного вдыхания аллергена или сигаретного дыма, воздействия высоких концентраций аллергена и/или инфекции, а также генетически обусловленных аномальной воспалительной реакции или дефекта процессов репарации.

В научной литературе обсуждается роль нескольких патогенетических компонентов процесса ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме (БА), среди которых утолщение стенки и увеличение массы гладких мышц, возрастание содержания коллагена, а дилатация капилляров слизистой оболочки бронхов, гиперемия и отек стенки дыхательных путей ассоциируют, по данным исследований, с признаками фатальной астмы [3-5]. Существует предположение, что увеличение доли кровеносных сосудов в стенке дыхательных путей может быть отчасти связано с ускорением темпов ангиогенеза [6].

Согласно существующим взглядам, процесс активации ангиогенеза может присутствовать даже при легкой форме БА [7], однако особенно ярко он проявляется у пациентов с тяжелой кортикостероид-зависимой астмой [8]. Причины такой активации до конца не изучены. Неизвестно, являются ли эти изменения следствием хронического аллергического воспаления или же реакцией на хроническую (либо латентную) вирусную, микоплазменную, либо бактериальную инфекцию. В то же время, вклад сосудистого компонента в поддержание выраженности воспалительных изменений в дыхательных путях сомнений не вызывает.

Ремоделирование бронхов носит более выраженный характер при тяжелом персистировании БА по сравнению со среднетяжелым её вариантом, что проявляется снижением объемной плотности и высоты покровного эпителия, уменьшением числа реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов, снижением объема желез, утолщением базальной мембраны [9]. И в этом отношении одним из наиболее изученных митогенных пептидов, отражающих усиленный ангиогенез, является эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), который выполняет ключевую роль в неоваскуляризации слизистой бронхов при БА [10,11]. Связываясь с тирозинкиназными рецепторами на эндотелиоцитах и активируя их, VEGF способствует повышению проницаемости сосудистой стенки и пропотеванию белков плазмы во внеклеточное пространство, а также активирует миграцию воспалительных клеток в дыхательные пути, выступая посредником сосудистых и

внеклеточных реконструктивных изменений, приводящих к необратимым структурным перестройкам [12,13]. Особый интерес вызывает изучение содержания данного фактора ремоделирования бронхов непосредственно в мокроте, содержащей клетки-продуценты VEGF [14].

Следует однако признать, что в педиатрической практике взаимосвязь данного маркера ремоделирования дыхательных путей с клинико-параклиническими особенностями персистирующей БА изучена недостаточно [15].

Цель работы: на основании анализа результатов комплексного клинико-лабораторного обследования школьников, страдающих персистирующей бронхиальной астмой, изучить диагностическую и прогностическую ценность эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF).

Материал и методы. В постприступном периоде комплексно обследовано 73 школьника, страдающих БА, с использованием диагностических возможностей пульмоаллергологического отделения областной детской клинической больницы (г.Черновцы). Оценку тяжести приступа астмы, в связи с которым пациенты поступали в отделение, формализовали в соответствии с констеляционной таблицей оценки тяжести бронхообструктивного синдрома [16]. Кроме общеклинического обследования, изучали неспецифическую гипервосприимчивость бронхов к непрямым (дозированная физическая нагрузка) бронхоспазмогенным стимулам путём определения индекса лабильности бронхов (по результатам пробы с физической нагрузкой и последующей ингаляцией быстродействующего β_2 -агониста [17]). Таким образом, индекс лабильности бронхов представлял сумму величин индекса бронхоспазма (ИБС) и индекса бронходилатации (ИБД).

Цитоморфологический анализ спонтанной или индуцированной мокроты проводили согласно существующим рекомендациям по выявлению характера местного воспалительного процесса бронхов [18].

Показателем ремоделинга бронхов служило содержание эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), который определяли в надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования спонтанной либо индуцированной мокроты, методом иммуноферментного анализа (реагенты “ИФА-Бест” ЗАО „Вектор-Бест, РФ). С помощью двухсайтового иммуноферментного анализа определяли содержание в сыворотке крови общего иммуноглобулина класса E (IgE) (реагенты компании „Хема-Медика”, РФ), концентрацию в сыворотке интерлейкина-4 (реагенты “ИФА-Бест” ЗАО „Вектор-Бест, РФ) и интерлейкина-5 (реактивы „Diaclone”, Франция).

Результаты определения содержания VEGF в надосадочной жидкости мокроты

распределены следующим образом: у 26 детей (35,62 %) оно не превышало 60 пг/мл, у 20 больных (27,40 %) находилось в границах 60-119 пг/мл, а у 27 школьников (37,0 %) составило 120 пг/мл и выше.

В зависимости от полученных результатов обследованных пациентов распределяли на 2 клинические группы сравнения. Первую (I группа) сформировали 27 детей, у которых в надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования мокроты, содержание фактора роста эндотелия сосудов было более 120 пг/мл, что в 10 раз превышало показатели нормы, приведенные в литературе [2]. Остальные 46 больных, уровень VEGF у которых был менее 120 пг/мл, вошли в состав II группы (сравнения).

По основным клиническим показателям группы были сопоставимы. Так, в обеих группах преобладала доля мальчиков (73,91 % в I группе и 63,04 % - в группе сравнения, $P > 0,05$), что совпадает с данными литературы. Средний возраст представителей I группы составил $12,37 \pm 0,56$ года, а детей группы сравнения – $11,44 \pm 0,49$ года ($P > 0,05$).

В сельской местности проживали 52,17 % детей I группы и 39,13 % пациентов II группы ($P > 0,05$), а остальные школьники проживали в городских поселениях (47,83 % и 60,87 % соответственно, $P > 0,05$). Атопическая форма БА отмечалась у 45,46 % и 52,17 % представителей I и II групп соответственно ($P > 0,05$), а смешанная – в 54,54 % случаев в I и 47,83 % случаев во II группе сравнения ($P > 0,05$).

Корректность формирования групп сравнения подчёркивали статистически достоверные отличия в средних показателях содержания VEGF, который в I группе составил $236,48 \pm 17,61$ пг/мл, а в группе сравнения – $60,77 \pm 2,99$ пг/мл ($P < 0,05$).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью компьютерных пакетов “STATISTICA 6.0” StatSoft Inc. и «Excel XP» для Windows с использованием параметрических и непараметрических методов с учётом уровня значимости отличий „P” (критерий Стьюдента) и „Pф” (метод углового преобразования Фишера). Оценка клинико-эпидемиологического риска проводилась с учётом достоверности величин относительного (OR), атрибутивного (AR) риска, а также показателя соотношения шансов (CS) с определением их 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Диагностическую ценность клинических и лабораторных тестов определяли исходя из динамики посттестовой вероятности положительного (ПВПР) и отрицательного (ПВОР) результатов.

Все клинические и параклинические исследования проводились после подписания пациентом или его родителями (опекунами) информированного согласия и одобрены локальным биоэтическим комитетом областной детской клинической больницы как такие, которые соответствуют основным принципам GCP ICH, приказу Министерства

здравоохранения Украины № 960 от 23.09.2009 года и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации относительно биомедицинских исследований, объектом которых выступает человек.

Исследование проведено в параллельных клинических группах сравнения, сформированных по принципу случайной выборки методом «случай-контроль». Дизайн работы предполагал выявление изменений в клинико-параклинических результатах обследования школьников, страдающих бронхиальной астмой, в зависимости от уровня эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), поученного с помощью неинвазивного метода, в частности, его содержание определяли в надосадочной жидкости центрифугата спонтанной либо индуцированной мокроты

Результаты и их обсуждение. Сравнительный анализ клинико-параклинических особенностей течения БА у школьников, в зависимости от степени повышения VEGF в мокроте, свидетельствовал о том, что у каждого третьего ребенка групп сравнения (30,44 % в I и 30,43 % во II группах) имел место так называемый фенотип астмы раннего начала, дебют которой отмечался до достижения 3-летнего возраста. В то же время дебют БА в дошкольном возрасте чаще отмечался у представителей II группы сравнения (17,39 % против 4,35 % наблюдений в основной группе, $P < 0,05$). Дебют БА в возрастном периоде от 3 до 6 лет ассоциировал с риском менее выраженного ремоделинга бронхов (по данным содержания VEGF в надосадочной жидкости мокроты) соответствующим образом: СШ = 4,63 (95% ДИ: 1,55-13,78), ОР = 1,73 (0,62-4,76) и АР = 0,34. Данный клинико-анамнестический маркер как тест по верификации менее активного неоангиогенеза дыхательных путей повышал посттестовую вероятность при положительном результате (ПВПР) на 20,0 %, а ПВОР снижалась на 3,66 %.

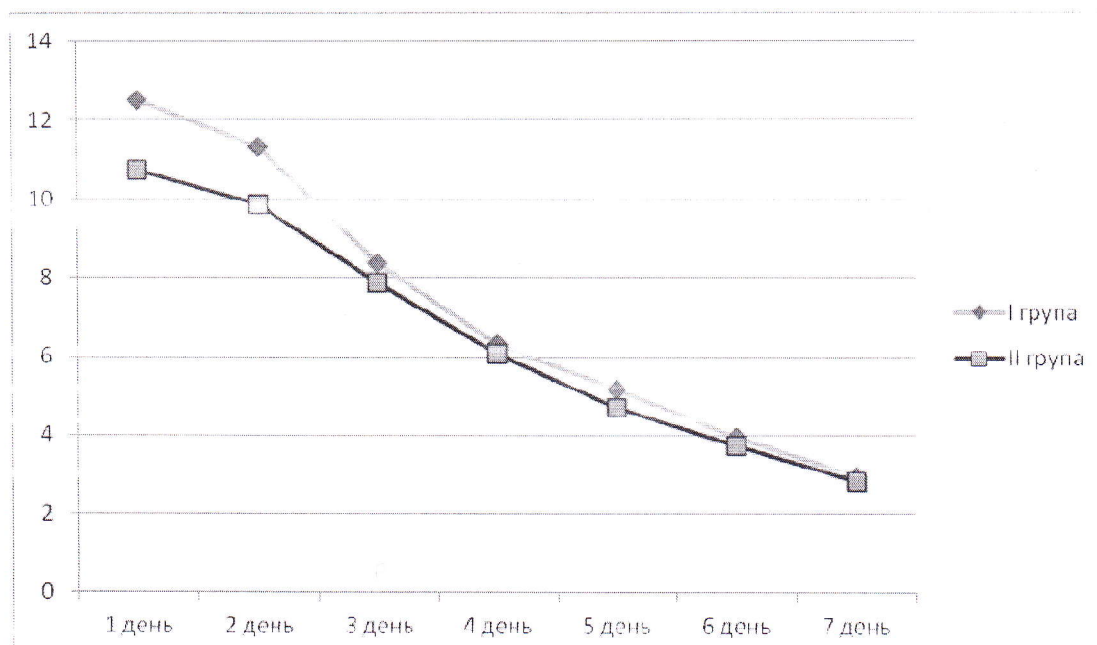
Среди факторов, которые отрицательно сказывались на течение БА у представителей групп сравнения, только 18,5 % детей I группы и 40,0 % пациентов группы сравнения не выступали «пассивными» курильщиками в семьях, где воспитывались ($P < 0,05$). Таким образом, у больных бронхиальной астмой, воспитывающихся в семьях курильщиков, достоверно возрастал риск более активных процессов ремоделирования бронхов (VEGF более 120 пг/мл): СШ=2,9 (95% ДИ: 1,5-5,6), ОР=1,8 (95% ДИ: 1,5-2,2), АР=0,26.

Лёгкое персистирование БА преобладало у детей с уровнем содержания в мокроте фактора роста эндотелия сосудов более 120 пг/мл и составило 21,74 % случаев против 6,52 % наблюдений во II клинической группе ($P < 0,05$), ассоциируя при этом с такими показателями клинико-эпидемиологического риска повышенного неоангиогенеза бронхов: СШ = 3,98 (95% ДИ: 1,58-10,05), ОР = 1,69 (0,74-3,87) и АР = 0,31. Данный клинико-

анамнестический маркер как тест по верификации более активного неангиогенеза дыхательных путей повышал ПВПР на 26,43 %, а ПВОР снижалась на 4,43 %. Однако тяжёлое течение БА с одинаковой частотой отмечалось как в I (30,43 %), так и во II группе наблюдения (30,43 %, $P > 0,05$).

Несмотря на отличия в характере течения БА в группах сравнения, тяжесть приступного периода заболевания была более выраженной у больных с высоким уровнем VEGF в дыхательных путях (рисунок 1).

Так, тяжесть бронхообструктивного синдрома в первый день стационарного лечения, оцененная менее чем в 12 баллов, ассоциировала с риском относительно меньшей активности неангиогенеза (по данным содержания VEGF в мокроте) следующим образом: СШ = 2,69 (95% ДИ: 1,51-4,79), ОР = 1,66 (1,28-2,16) и АР = 0,24. Данный клинический маркер как тест по верификации менее активного неангиогенеза дыхательных путей повышал ПВПР на 10,8 %, а ПВОР снижалась на 13,45 %.



Примечание: во всех случаях $P > 0,05$

Рисунок 1. Клиническая оценка тяжести обструкции бронхов в динамике стационарного лечения (в баллах).

Несмотря на отсутствие достоверных отличий в балльной оценке тяжести бронхообструктивного синдрома в группах сравнения, на протяжении 7 дней стационарного лечения отмечалась чёткая тенденция к преобладанию тяжёлой обструкции у представителей I группы, у которых уровень VEGF превышал 120,0 пг/мл.

Хотя отличий в частота регистрации атопической формы БА в группах

сравнения не отмечено, все же средний уровень содержания в сыворотке крови общего IgE в I группе больных был несколько выше: 861,10 МЕ/мл против 672,50 МЕ/мл в группе сравнения ($P>0,05$). Аналогичная тенденция отмечалась и относительно сывороточной концентрации интерлейкина-4 (ИЛ-4) (5,87 нг/мл против 3,36 нг/мл соответственно, $P>0,05$). Указанные параклинические маркеры при разделительных точках для общего IgE более 800,0 МЕ/мл и ИЛ-4 более 4,0 нг/мл существенно повышали риск высоких темпов неангиогенеза бронхов в соответствии с содержанием в мокроте эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) (таблица 1).

Таблица 1

**Показатели клинико-эпидемиологического риска активного ремоделинга
бронхов у детей с повышенным сывороточным содержанием ИЛ-4 и общего IgE**

Группы сравнения	IgE > 800,0 МЕ/мл			ИЛ-4 > 4,0 нг/мл		
	СШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)	АР	СШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)	АР
I группа (VEGF >120 нг/мл) относительно II группы (VEGF <120 нг/мл)	1,9 (1,1-3,3)	1,38 (1,1-1,8)	0,16	2,67 (1,5-4,8)	1,65 (1,3-2,2)	0,24

Положительный результат указанных иммунологических тестов повышал ПВПР на 8,12% для IgE > 800,0 МЕ/мл и 10,87 % для содержания в сыворотке крови ИЛ-4 более 4,0 нг/мл, а ПВОР для отрицательных результатов данных тестов соответственно составила 7,85 % и 13,16 %.

Вопреки тенденции к незначительному преобладанию показателя относительного содержания эозинофилов в периферической крови у детей I клинической группы (6,37 % против 5,78 % в группе сравнения, $P>0,05$), сывороточное содержание ИЛ-5 не ассоциировалось с показателем VEGF в надосадочной жидкости мокроты, составив 2,56 нг/мл в основной группе и 6,07 нг/мл в группе сравнения ($P>0,05$).

Анализ цитологического исследования клеточного состава мокроты пациентов позволил выявить тенденцию к повышенному содержанию эозинофилов у пациентов I группы (10,61 %) по сравнению с группой сравнения (7,79 %, $P>0,05$). Однако несмотря на это, относительное содержание эозинофилов мокроты, которое превышало 2% и ассоциировалось с эозинофильным фенотипом БА [18], отмечалось у 52,17 % детей основной группы и в 62,79 % наблюдений во II группе.

Особенностями лабильности дыхательных путей у детей в зависимости от степени повышения в мокроте содержания VEGF были большая склонность к бронхоспазму

физического усилия у пациентов I группы (ИБС 10,0 % против 7,33 % во II группе, $P > 0,05$), и, наоборот, лучший ответ на ингаляцию салбутамола представителей II клинической группы (ИБД 8,04 % и 12,93 % в I и II группах соответственно, $P = 0,05$). Возможно, выявленные изменения бронходилатационных процессов отражали воспалительную инфильтрацию и отёк тканей [19] вследствие повышенной порозности сосудистой стенки как результат усиленного ремоделирования бронхов [1]. Однако, существенного влияния содержания в мокроте эндотелиального фактора роста сосудов на маркеры лабильности бронхов при использованных разделительных точках не установлено. Так, $\text{VEGF} > 120,0 \text{ пг/мл}$ сопровождался риском более активного ремоделирования бронхов: СШ = 1,16 (95% ДИ: 0,66-2,07), ОР = 1,08 (0,75-1,54) и АР = 0,03, а ИБД менее 8,0 %, наоборот, - риском меньшего содержания в мокроте VEGF: СШ = 1,8 (95% ДИ: 0,65-4,96), ОР = 1,22 (0,75-1,99) и АР = 0,13.

Выводы.

1. Дебют бронхиальной астмы у детей в возрасте от 3 до 6 лет сопряжён с повышением в 4,6 раза риска более выраженных процессов ремоделирования дыхательных путей ($\text{VEGF} > 120,0 \text{ пг/мл}$) у пациентов школьного возраста.
2. Табакокурение родителей достоверно повышает риск более высоких темпов ремоделирования бронхов в 2,9 раз, что требует активной санации окружающего микроклимата у детей, страдающих бронхиальной астмой.
3. У каждого пятого школьника с активным ремоделированием дыхательных путей тяжесть бронхиальной астмы с клинической точки зрения оценивается как лёгкая, что требует более тщательного выбора противовоспалительной терапии, исходя из того, что у этих детей в 2,7 раза выше риск тяжёлых приступов заболевания.
4. Высокие показатели содержания общего IgE (более 800,0 МЕ/мл) и интерлейкина-4 (более 4,0 нг/мл) сыворотки крови в 1,9 и 2,7 раз соответственно повышают риск высоких темпов ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у школьников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeffery P.K. (2001) Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 164, pp. 28-38.
2. Azza M.O. Abdel-Rahman, Sally A.F. El-Sahrigy, Salwa I. Bakr (2006) A comparative study of two angiogenic factors Vascular endothelial growth factor and angiogenin in induced sputum from asthmatic children in acute attack. *CHEST*, vol. 129, no 2, pp. 266-272.
3. Lambert R.K., Wiggs B.R., Kuwano K., Hogg J.C., Paré P.D. (1991) eFunctional significance

- of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol*, vol. 74, pp. 2771–2781.
4. Kuwano K., Bosken C.H., Paré P.D., Bai T.R., Wiggs B.R., Hogg J.C. (1993) Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 148, pp. 1220-1225.
 5. Carroll N.G., Cooke C., James A.L. (1997) Bronchial blood vessel dimensions in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 155, pp. 689-695.
 6. Charan N.B., Baile E.M., Paré P.D. (1997) Bronchial vascular congestion and angiogenesis. *Eur Respir J*, vol. 10, pp. 1173–1180.
 7. Orsida B.E., Li X., Hickey B., Thien F., Wilson J.W., Walters E.H. (1999) Vascularity in the asthmatic airways: relation to inhaled steroid dose. *Thorax*, vol. 54, pp. 289–295.
 8. Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F. (2008) Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy*, vol. 63, no 5, pp. 533–541.
 9. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Frejdin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. (2013) Molekulyarnye i farmakogeneticheskie mehanizmy tyazhyoloy bronhial'noj astmy. *Vestnik RAMN*, vol. 3, pp. 15-23.
 10. Voelkel N., Spiegel S. (2009) Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma. *Immunol. Cell Biol.*, vol. 87, no 8, pp. 601–605.
 11. Lee C.G., Link H., Baluk P., Homer R.J., Chapoval S., Bhandari V., Kang M.J., Cohn L., Kim Y.K., McDonald D.M., Elias J.A. (2004) Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nat Med*, vol. 10, pp. 1095–1103.
 12. Zhestkov A.V., Blinichikova M.S. (2013) Citokinovyj profil' perifericheskoy krovi u kuryashhih pacientov s bronhial'noj astmoj. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*, vol. 6, no 5, pp. 44-47.
 13. Lee C.G., Link H., Baluk P., Homer R.J., Chapoval S., Bhandari V., Kang M.J., Cohn L., Kim Y.K., McDonald D.M., Elias J.A. (2004) Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances T_H2-mediated sensitization and inflammation in the lung. *Nature Medicine*, vol. 10, pp. 1095-1103.
 14. Asai K., Kanazawa H., Kamoi H., Shiraishi S., Hirata K., Yoshikawa J. (2003) Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 33, no 5, pp. 595-599.
 15. Barbato A., Turato G., Baraldo S., Bazzan E., Calabrese F., Panizzolo C., Zanin M.E., Zuin R., Maestrelli P., Fabbri L.M., Saetta M. (2006) Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 174, pp. 975-981.

16. Bezrukov L.A., Nechitajlo Yu.N., Cherevko S.A. i dr.; pod red. A.F. Mozolevskogo (1989) Diagnostika i lechenie ostryh pnevmonij i ORVI, oslozhnennyh BOS u detej rannego vozrasta. – Chernovcy, 1989. – 23 s.
17. Silverman M., Anderson S.D. (1972) Standardization of exercise tests in asthmatic children. Arch. Dis. Child, vol. 47, pp. 882-889.
18. Sonal S., Geetika K. (2001) Noninvasive monitoring of airway inflammation. Indian J. Allergy Asthma Immunol, vol. 15, pp. 75-86.
19. Postma D.S., Timens W. (2006) Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc, vol. 3, pp. 434-439.

Сведения об авторах

Колоскова Елена Константиновна – д.мед.н, проф., зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, 58002, Украина, г. Черновцы, пл. Театральная, 2, e-mail: koloskov-ek@gmail.com.

Бильк Галина Анатолиевна – аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинского государственного медицинского университета, 58002, Украина, г. Черновцы, пл. Театральная, 2.