

УДК 616.248.1-085-084.001.5

ВПЛИВ КОНТРОЛЬОВАНОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ НА БІОФІЗИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЕРИТРОЦИТІВ КРОВІ

Л. М. Курик

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ», Київ

Резюме. Мета роботи: дослідження та оцінка впливу контрольованості перебігу бронхіальної астми (БА) на біофізичні характеристики еритроцитів крові. *Матеріали та методи.* Було обстежено 165 хворих на бронхіальну астму в фазі ремісії захворювання. При постановці діагнозу враховувався анамнез, клінічні симптоми, показники функції зовнішнього дихання, повернення обструкції в пробі з бронхолітиками. Відбір хворих проводився відповідно Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "пульмонологія". В якості контролю були обстежені 30 здорових добровольців, які не мали важкої клінічно значущої патології. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, яка включала застосування інгаляційної ГКС, а також β_2 -агоніст короткої дії для зменшення симптомів астми. У процесі спостереження хворі були розділені на 3 групи: 50 (30,3 ± 3,8) % — хворі з контрольованим перебігом захворювання, 60 (37,5 ± 3,5) % — хворі з частково контрольованим перебігом БА і 55 (33,3 ± 3,8) % — із важким не контрольованим перебігом. Дослідження ступеня деформації еритроцитів крові проводились із використанням методу крайової дегідратації біологічних рідин і за допомогою електронного мікроскопа "NU 2" фірми "VEB Carl Zeiss" з фотосистемою MPS 60 і з застосуванням програми «BioVision». Дослідження вентиляційної функції легень проводилося всім хворим за даними спірограми аналізу кривої "потік-об'єм" форсованого видиху і загальної плетизмографії тіла на апараті «Master Score» і «MasterScreen BodyDiff» фірми "Erich Jaeger" (Німеччина). Динамічне спостереження проводилося протягом 10 років. *Висновки.* В результаті проведеної роботи вперше були досліджені та порівняні зміни морфологічної структури еритроцитів крові у хворих на БА, в залежності від контрольованості перебігу захворювання на тлі стандартного лікування протягом тривалого десятирічного динамічного спостереження. Дослідження показали, що перебіг БА супроводжується стадійними змінами морфологічного профілю еритроцитів, в залежності від ступеня контролю захворювання. Компенсаторна реакція з боку червоної крові у вигляді сферуляції клітин у відповідь на персистування бронхіальної обструкції призводила до нівелювання гіпоксемічних і циркуляторних зрушень в організмі, створюючи при цьому передумови до перенапруги та виснаження еритроцитарної системи в регуляції міжклітинних взаємодій, максимально виражених при тяжкому перебігу БА. Крім того, еритроцитарна мембрана є чутливим фактором та показує, що може бути показником ризику втрати контролю навіть при відсутності клінічної симптоматики в ремісії захворювання. В подальшому, необхідно удосконалювати способи діагностики факторів ризику втрати контрольованості БА з урахуванням отриманих результатів.

Ключові слова: бронхіальна астма у дорослих, реологічні властивості крові, морфофункціональні характеристики еритроцитів крові.

Л. М. Курик

Старший науковий співробітник відділення пульмонології

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України НАМН України»,

10, вул. М. Амосова, 03038, Київ, e-mail: lkurik@gmail.com

Астма та Алергія, 2019, № 2, С. 29–38.

INFLUENCE OF CONTROLLING THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA ON BIOPHYSICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHROCYTES

L. M. Kuryk

Abstract. The aim of the work: to study and evaluate the influence of the control of the course of bronchial asthma on the biophysical characteristics of red blood cells. *Materials and methods:* 165 patients with asthma in the phase of remission of the disease were examined. The diagnosis was made according to the medical history, clinical symptoms, parameters of external respiration, reversibility of airway obstruction to bronchodilators. The selection of patients was conducted

© Крик Л. М., 2019

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2019-2-29-38

in accordance with the Order No. 128 of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2007 "On the Approval of Clinical Protocols for the Provision of Medical Aid in the Specialty "Pulmonology". As a control, 30 healthy volunteers were examined, but not those who had a severe, clinically significant pathology. All patients received standard basal therapy of the remission period, including inhaled corticosteroids, as well as a short-acting β_2 -agonist to reduce asthma symptoms. In the follow-up, patients were divided into 3 groups: 50 (30.3 ± 3.8) % 60 (37.5 ± 3.5) % — patients with partially controlled asthma and 55 (33.3 ± 3.8) % — with severe uncontrolled asthma. The study of the degree of deformation of erythrocytes was carried out with using the method of boundary dehydration of biological fluids and using the electron microscope "NU 2" of "VEB Carl Zeiss" company with photographic system MRS 60 and using BioVision program, the study of the ventilation function of the lungs was performed in all patients according to the spiographic analysis of the flow-volume curve and general plethysmography of the body on the Master Scope and MasterScreen BodyDiff from Erich Jaeger (Germany). Dynamic observation was conducted for 10 years. After 10 years in patients with asthma the most significant change was observed in patients with moderate BA: normocytes decreased (47.1 ± 1.0) %, echinocytes increased (16.8 ± 0.3) %, target cells increased (14.5 ± 0.6) %, the number of generative forms of erythrocytes increased (21.3 ± 1.2) %. In patients with severe asthma level of normocytes decreased (36.7 ± 0.5) % echinocytes increased (18.4 ± 0.8) %, target cells — to (21.8 ± 0.9) %, the number of degenerative erythrocytes increased to (23.0 ± 1.2) %. **Conclusions.** As a result of this work, for the first time changes in the morphological structure of red blood cells in patients with bronchial asthma were studied and compared, depending on the control of the course of the disease with standard treatment for a long ten-year dynamic observation. Our studies confirm that the course of the BA is accompanied by a staggering change in the morphological profile of the erythrocytes, depending on the degree of disease control. The compensatory reaction of the part of the red blood in the form of rounding cells in response to the persistence of bronchial obstruction led to a certain extent to the leveling of hypoxic and circulatory shifts in the body, while creating prerequisites for strain, depletion of the erythrocytic system in the regulation of intercellular co-operative interactions, maximally expressed with severe course of asthma. In addition, the erythrocytic membrane is a sensitive factor, indicating that it may be an indicator of the risk of loss control even in the absence of clinical symptoms in the remission of the disease. Taking into account the received data, in the future, it is necessary to improve the methods of diagnosing the risk factors of loss control of asthma in view of the results obtained.

Key words: bronchial asthma in adults, blood rheology, morphological and functional characteristics of red blood cells.

Lesia M. Kuryk

Senior scientific worker pulmonology department of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National Academy of medical sciences of Ukraine
03038, Kyiv, 10, M. Amosova str., e-mail: lkurik@gmail.com

Asthma and allergy, 2019, 2, P. 29–38.

ВЛИЯНИЕ КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА БИОФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ

Л. М. Курик

Резюме. Цель работы: исследование и оценка влияния контролируемости течения бронхиальной астмы на биофизические характеристики эритроцитов крови. **Материалы и методы:** Было обследовано 165 больных БА в фазе ремиссии заболевания. При постановке диагноза учитывался анамнез, клинические симптомы, показатели функции внешнего дыхания, обратимость обструкции в пробе с бронхолитиками. Отбор больных проводился в соответствии с Приказом № 128 МЗ Украины от 19.03.2007 г. "Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности" пульмонология". В качестве контроля были обследованы 30 здоровых добровольцев, а не имевших тяжелой клинически значимой патологии. Все больные получали стандартную базисную терапию периода ремиссии, которая включала применение ингаляционно ГКС, а также β_2 -агониста короткого действия для уменьшения симптомов астмы. В процессе наблюдения больные были разделены на 3 группы: 50 ($30,3 \pm 3,8$) % — больные с контролируемым течением заболевания, 60 ($37,5 \pm 3,5$) % — больные с частично контролируемым течением БА и 55 ($33,3 \pm 3,8$) % — с тяжелым не контролируемым течением. Исследования степени деформации эритроцитов крови проводились с использованием метода краевой дегидратации биологических жидкостей и с помощью электронного микроскопа "NU 2" фирмы "VEB Carl Zeiss" с фотосистемой MPS 60 и с применением программы «BioVision». Исследование вентиляционной функции легких проводилось всем больным по данным спирограммы кривой "поток-объем" форсированного выдоха и общей плетизмографии тела на аппарате «Master Scope» и «MasterScreen BodyDiff» фирмы "Erich Jaeger" (Германия). Динамическое наблюдение проводилось в течение 10 лет. **Выводы.** В результате проведенной работы впервые были исследованы и сравнены изменения в морфологической

структурі еритроцитів крові у больных БА, в залежності від контролюємої течії захворювання на фоні стандартного лікування в течение довготривалого десятилітнього динамічного спостереження. Наші дослідження показали, що течія БА супроводжується стадійними змінами морфологічного профілю еритроцитів, в залежності від ступеня контролю захворювання. Компенсаторна реакція зі сторони червоної крові у вигляді сферуляції кліток в одві на персистування бронхіальної обструкції привела в певній ступені до нівелювання гіпоксических і циркуляторних зсувів в організмі, створюючи при цьому передумови до перенапруження, истощення еритроцитарної системи в регуляції міжкліткових кооперативних взаємодій, найбільш виражених при важкому течії БА. Крім того, еритроцитарна мембрана є чутливим фактором, що може бути показателем ризику втрати контролю навіть при відсутності клінічної симптоматики в ремісії захворювання. В подальшому, необхідно вдосконалювати способи діагностики факторів ризику втрати контролюємої БА з урахуванням отриманих результатів.

Ключові слова: бронхіальна астма у дорослих, реологіческіє властивості крові, морфофункціональні характеристики еритроцитів крові.

Л. М. Курик

ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Старший науковий співробітник відділення пульмонології,
03038, Київ, вул. Амосова, 10, e-mail: lkurik@gmail.com
Астма і Аллергія, 2019, № 2, С. 29–38.

Бронхіальна астма (БА) все ще залишається не тільки невиліковним, а й складно контрольованим захворюванням, справжнім викликом для сучасної медицини. Варто визнати, що БА як і раніше залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено перш за все надзвичайно високою поширеністю цього захворювання. Так, за оцінками міжнародних експертів (*The Global Asthma Report*), на БА страждають не менш ніж 334 млн. людей, що становить приблизно 5 % жителів нашої планети [4].

В клінічну практику дедалі активніше впроваджується поняття фенотипу та ендотипу БА, які слід враховувати при виборі схеми лікування для досягнення контрольованості перебігу захворювання. В основі виділення окремих фенотипів БА лежать особливості клінічної картини (вік дебюту захворювання, тригери, тяжкість, супутня патологія) та тип запалення дихальних шляхів (еозинофільний, нейтрофільний або малогранулоцитарний).

Урахувати всі ці критерії водночас дозволяє так званий кластерний аналіз. Завдяки йому було виділено 5 окремих кластерів БА у дорослих, і кожен пацієнт може бути віднесений лише до одного з них. Для визначення кластерів необхідно враховувати як клінічні, так і біологічні параметри. Для цього використовують так звані біомаркери БА. Серед біомаркерів, що застосовуються вже досить давно, слід відмітити вміст оксиду азоту в видихуваному повітрі, кількість клітин запалення (еозинофілів, нейтрофілів) в індукованому мокротинні, рівень еозинофілів та IgE в сироватці крові. З відносно нових біомаркерів еозинофільного запалення дуже цікавим є періостин — компонент позаклі-

тинного матриксу, що виділяється фібробластами дихальних шляхів у відповідь на вплив IL-13 та IL-4 [1].

Ендотип — це той підтип захворювання, який характеризується унікальним чи відмінним патофізіологічним (патогенетичним) механізмом, котрий значною мірою визначає відповідь хворих на терапію. Так, виділяють:

- алергічну БА: еозинофільну, Th2-обумовлене запалення, з чутливістю до глюкокортикостероїдів (ГКС), з чутливістю до анти-IgE, з чутливістю до інтерлейкіну-5 (IL-5), з чутливістю до анти-IL-4/IL-13, з чутливістю до алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ);
- ендогенну БА: еозинофільну, нейтрофільну, асоційовану з аутоантитілами/суперантигенами, з чутливістю до ГКС, з резистентністю до ГКС;
- нейтрофільну БА: з активацією вродженого імунітету, зі збільшенням виживаності нейтрофілів, з резистентністю до стероїдів, з чутливістю до антиоксидантів/макролідів, з анти-TNF- α -чутливістю (TNF- α — фактор некрозу пухлин- α);
- аспіринову БА: еозинофільну, з порушенням метаболізму ейкозаноїдів / з чутливістю до лейкотрієнів C4, D4, E4, з чутливістю до ГКС, з чутливістю до антилейкотрієнових препаратів;
- БА з ремоделюванням дихальних шляхів: з дифузним ремоделінгом, з активацією ендотеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) тощо [1, 2].

Згідно з критеріями GINA (2014), досягнення повного контролю БА передбачає:

- відсутність денних симптомів або виникнення нападів двічі або менше разів на тиждень;

- відсутність обмеження фізичної активності протягом дня;
- відсутність симптомів БА, що змушують прокидатися вночі;
- відсутність (або ≤ 2 разів на тиждень) необхідності в симптоматичному лікуванні;
- нормальні або близькі до нормальних показники легеневої функції;
- відсутність загострень.

Проте, незважаючи на всі успіхи сучасної фармакотерапії, навіть у США і країнах Західної Європи рівень адекватного контролю БА невисокий (лише від 8 до 30 %), а відсоток хворих з неконтрольованою БА в різних країнах коливається від 40 до 67 % [3].

Роль еритроцитів у патогенезі БА активно вивчається багато років. Показано величезне патогенетичне значення стану еритроцитарної мембрани. Еритроцитарна модель є загально визнаною, добре апробованою і широко використовується для вивчення мембрано-рецепторних особливостей клітин, не тільки в пульмонології. По своїй суті, легені є найбільшою біологічною мембраною організму [5]. Зовнішня поверхня її представлена альвеолярним епітелієм і сурфактантом, внутрішню поверхню цієї мембрани висилають ендотеліальні клітини легневих капілярів. Аерогематичний бар'єр цієї мембрани забезпечується структурною організацією мембранних ліпідів. Клітини альвеолярного епітелію та ендотелію легневих капілярів, так само, як і мембрана еритроцитів, одними із перших сприймають інформацію про зміну зовнішніх умов і стан внутрішнього середовища організму [6]. В залежності від контролю перебігу захворювання організм пацієнта видає відповідно різну адаптивну реакцію (збільшення частоти серцевих скорочень, серцевого викиду, частоти дихання і дихального об'єму, викиду катехоламінів, кортизолу та інших біологічно активних речовин, зміну температури, рН крові і слизових), активно змінює не тільки мікрооточення альвеолоцитів, ендотеліоцитів і еритроцитів, але і в першу чергу, стан їхніх мембран [7, 8, 9]. Таким чином, ключова роль у сприйнятті змін, в залежності від контрольованості перебігу бронхіальної астми, а також у формуванні адекватної адаптивної відповіді належить, на наш погляд, клітинним мембран еритроцитів, ендотеліоцитів, клітин альвеолярного епітелію [10–13].

Універсальний дефект сприйняття і передачі клітиною інформаційного сигналу, призводить до патологічних змін на різних рівнях функціонування бронхолегеневої системи в залежності від контрольованості перебігу захворювання, що і обумовило актуальність проведеного дослідження.

Основною метою проведеної роботи було дослідження та оцінка впливу контрольованості перебігу бронхіальної астми на біофізичні характеристики еритроцитів крові.

Матеріали та методи

Було обстежено 165 хворих на БА у фазі ремісії захворювання, середній вік ($36,8 \pm 5,8$) роки). При

постановці діагнозу враховувався анамнез, клінічні симптоми, показники функції зовнішнього дихання, зворотність обструкції в пробі з бронхолітиком. Відбір хворих проводився відповідно Наказу № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [19]. У якості контролю було обстежено 30 здорових добровольців, що не мали тяжкої клінічно значимої патології, у віці в середньому ($38,5 \pm 6,5$) роки. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування інгалаційного кортикостероїдного препарату, а також β_2 -агоністу короткої дії для зменшення симптомів астми.

В процесі спостереження хворі були розподілені на 3 групи: 50 осіб ($30,3 \pm 3,8$) % — хворі із контрольованим перебігом захворювання, 60 хворих ($37,5 \pm 3,5$) % — хворі із частково контрольованим перебігом БА і 55 хворих ($33,3 \pm 3,8$) % — із тяжким неконтрольованим перебігом. Всі хворі були в стадії ремісії захворювання. У якості контролю було обстежено 30 здорових добровольців, що не мали тяжкої клінічно значимої патології, у віці в середньому ($32,3 \pm 6,2$) роки. Всі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування інгалаційного кортикостероїдного препарату, а також β_2 -агоністу короткої дії для зменшення симптомів астми.

В процесі дослідження оцінювались відносний заряд мембрани (ВЗМЕ) та відносний градієнтний мембранний потенціал (ВГМП) еритроцитів (ЕР), загальна кількість еритроцитів*10/л, Нв (г/л), характер рідкокристалічної решітки сироватки крові, також проводився підрахунок патологічно змінених морфоструктур еритроцитів у периферичній крові із визначенням ступеня деформації еритроцитів (СДЕ), враховувався рівень сатурації крові із визначенням показника SaO_2 . Дослідження відносного градієнтного мембранного потенціалу еритроцитів проводилось за допомогою іонометра «ОР — 264/1» (Угорщина). Визначення відносного заряду еритроцитів проводилось за допомогою математичних розрахунків [20]. Сорбційну ємність еритроцитів (СЄЕ) визначали, застосовуючи барвник — метиленовий синій. Одиниці виміру — відсотки (%). Визначали кількість метиленового синього, пов'язаного з клітинами (Cb), кількість барвника, що залишився в розчині (Cbs), що дозволило розрахувати коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q). Значення коефіцієнта Q визначали за формулою: $Q = Cb / Cbs = (Vc / Ve) (Do - Dk) / Dk$, де Do і Dk — значення оптичної щільності розчину метиленового синього до і після інкубації з еритроцитами. Дослідження ступеню деформації еритроцитів крові проводились з використанням методу крайової дегідратації біологічних рідин та за допомогою електронного мікроскопу «NU 2» фірми «VEB Carl Zeiss» із фотосистемою MPS 60 [10]. Ступінь деформації еритроцитів крові визначався згідно шкали: 0 — деформація відсутня; 1 — дефор-

мовано 10 %–29 % еритроцитів; 2 — деформовано 30 %–69 % еритроцитів; 3 — деформовано 70 % і більше еритроцитів [18, 19].

Усім хворим проводилася спірографія з аналізом кривої «потік–об’єм» форсованого видиху та загальна плетизмографія тіла на комплекті для дослідження респіраторної системи “Master Screen Pneumo”, SN 511263, 2007 р. та апараті “Master Screen PFT” фірми «Cardinal Health» (Німеччина). Вивчалися наступні показники функцій зовнішнього дихання: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об’єм форсованого видиху за 1 сек (FEV_1), максимальна об’ємна швидкість видиху при 25 %, 50 %, 75 % життєвої ємності легень ($MEF_{25\%}$, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75\%}$), пікова об’ємна швидкість видиху (PEF), загальний бронхіальний опір (Rtot), загальний об’єм легень (TLC), залишковий об’єм легень (RV), резервний об’єм видиху (ERV), ємність вдоху (IC). Дослідження проводилось зранку, після 12–14 годинної перерви в прийманні ліків [15]. Динамічне спостереження проводилось протягом 10 років. Були враховані результати раз на 5 років, коли пацієнт знаходився в ремісії БА. Спірометричні показники відображали у відсотках до належних величин і оцінювали динаміку обструктивних порушень протягом десятирічного періоду спостереження (ПС). Додатково обчислювали *індекс надіння*

FEV_1 (III) протягом періоду спостереження за формулою ((абсолютний показник FEV_1 початок спостереження) — (абсолютний показник FEV_1 кінець спостереження)) $\times 100\%$ / абсолютний показник FEV_1 початок спостереження. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у програмний пакет Microsoft Office Professional 2000, на персональному комп’ютері IBM Celeron у програмі Excel [16, 17]. Робота виконана за державні кошти.

Отримані результати

Результати тривалого динамічного спостереження показали, що спірометричні показники у хворих на бронхіальну астму залежать від контрольованості перебігу захворювання. Показники представлені в таблиці 1. Отримані дані показують, що у хворих із контрольованим перебігом захворювання швидкісні показники спірограми у фазі ремісії є в межах норми. У хворих із частково контрольованим перебігом астми, FEV_1 у порівнянні із контрольною групою здорових знижений, є недостатність прохідності дистальних відділів бронхіальних шляхів: $MEF_{25\%}$, $MEF_{50\%}$, $MEF_{75\%}$. При тяжкому не контрольованому перебігу захворювання відповідно дихальна недостатність є найтяжчою. У таких пацієнтів відзначається виражене порушення прохідно-

Т а б л и ц я 1. Показники легеневих об’ємів, бронхіальної прохідності у хворих на БА із різним ступенем контрольованості перебігу захворювання на початку спостереження (M \pm m)

Показники	Здорові	Контрольований перебіг БА (група I)	Частково контрольований перебіг БА (група II)	Не контрольований перебіг БА (група III)
	(n = 30)	(n = 50)	(n = 60)	(n = 55)
R tot, %	102,2 \pm 19,2	104,8 \pm 15,2	144,6 \pm 17,2	198,2 \pm 12,5*
IC, %	118,8 \pm 6,4	103,6 \pm 5,2	93,7 \pm 5,4#	91,1 \pm 3,1
VC _{MAX} , %	102,3 \pm 5,2	100,4 \pm 6,9	96,1 \pm 4,5	85,2 \pm 4,4
ERV, %	102,2 \pm 7,5	102,2 \pm 7,5	98,7 \pm 5,2	78,3 \pm 4,1*
RV, %	91,8 \pm 8,2	96,2 \pm 7,1	88,2 \pm 6,5	130,2 \pm 7,2*
ITGV, %	97,5 \pm 6,2	98,3 \pm 8,2	101,5 \pm 4,2	113,4 \pm 5,2*
TLC, %	102,3 \pm 8,2	101,4 \pm 7,3	106,3 \pm 5,2	108,3 \pm 5,3
FEV_1 , %	89,7 \pm 3,5	85,6 \pm 5,5	68,2 \pm 3,6#	54,9 \pm 4,2*
FVC, %	92,3 \pm 2,5	93,1 \pm 2,4	78,2 \pm 1,3#	72,9 \pm 2,0*
FVC, абс.	2,3 \pm 1,2	2,9 \pm 1,4	2,1 \pm 1,2	3,1 \pm 1,2
FEV_6 , л	2,9 \pm 1,2	2,8 \pm 1,5	2,2 \pm 0,1	2,6 \pm 0,2
FEV_1 / VC_{MAX} , %	88,6 \pm 4,5	86,9 \pm 4,3	83,6 \pm 2,8	67,6 \pm 4,8*
FEV_1 / FEV_6 , %	87,9 \pm 6,6	86,7 \pm 5,9	72,1 \pm 4,8	69,1 \pm 4,8*
MEF_{75} , %	72,4 \pm 4,2	73,2 \pm 4,2	51,3 \pm 3,1#	32,3 \pm 2,1*
MEF_{50} , %	63,2 \pm 4,9	59,4 \pm 4,2	41,2 \pm 2,2#	28,1 \pm 2,2*
MEF_{25} , %	41,4 \pm 2,2	39,8 \pm 1,3	28,3 \pm 1,2#	22,4 \pm 1,3*
PEF, %	83,5 \pm 3,6	83,7 \pm 3,6	69,8 \pm 1,5#	55,3 \pm 2,1*
DLCO, %	85,9 \pm 4,1	86,5 \pm 4,1	78,3 \pm 2,1#	68,3 \pm 2,2*
KCO, %	87,3 \pm 6,2	85,8 \pm 5,2	72,1 \pm 5,6#	66,3 \pm 2,2*
VA, %	103,5 \pm 4,6	101,8 \pm 4,7	96,4 \pm 3,2	88,3 \pm 2,2*
V_{IN} , %	111,8 \pm 3,5	110,3 \pm 3,2	97,3 \pm 3,2#	93,5 \pm 3,2*
FRC, %	106,4 \pm 5,3	104,8 \pm 4,4	96,2 \pm 3,2	84,4 \pm 2,6*

Примітки: # — статистично підтверджена відмінність показників між I та II групами ($p < 0,05$); * — статистично підтверджена відмінність показників між I та III групами ($p < 0,05$); ♦ — статистично підтверджена відмінність показників між II та III групами ($p < 0,05$).

сті у дистальних відділах дихальних шляхів, що створює сприятливі умови для розвитку хронічної гіпоксії в організмі. Загальна дифузійна здатність легень не відрізняється між хворими на бронхіальну астму із контрольованим перебігом захворювання та здоровими, проте вже у хворих із частково контрольованим, а особливо із не контрольованим перебігом, навіть за відсутності значного зниження швидкісних показників спірограми, значення мембранного компоненту дифузійної здатності легень є зниженим, що не можна пояснити тільки зменшенням площі поверхні газообміну (табл. 1).

За десятирічний інтервал при контрольованому перебігу захворювання достовірних змін у показниках легневих об'ємів та спірометричних параметрах не відбулося. При частково контрольованому перебігу визначалося зниження практично всіх швидкісних показників спірограми. При тяжкому перебігу захворювання відповідно визначені зміни були найвираженішими, а дихальна недостатність — найтяжчою. Загальна дифузійна здатність легень у хворих на бронхіальну астму легкого ступеня була стабільною і практично не відрізнялася від показників у групі здорових, а вже у хворих із перебігом середнього ступеня, а особливо із тяжким перебігом, зна-

чення мембранного компоненту дифузійної здатності легень було зниженим, що можна пояснити не тільки зменшенням площі поверхні газообміну: персистируюче запалення в респіраторному тракті обумовлює гіпертрофію гладком'язових елементів, потовщення базальної мембрани, зменшення еластичних властивостей судин, накопичення колагенових волокон. Зазначені патогенетичні зміни зберігаються і в інтервалах між загостреннями. Ремоделювання бронхів зумовлено пошкодженням епітелію слизової бронхів, порушенням його відновлення, активною виробкою факторів росту, джерелами яких є клітини-ефектори запалення, що спостерігається навіть на ранніх стадіях хвороби. Більш детальна інформація представлена в таблиці 2.

Індекс падіння FEV_1 (ІП) протягом періоду спостереження був найменшим при контрольованому перебігу БА — 1,3 %, при частково контрольованому перебігу — 12,8 %, при не контрольованому перебігу — 25,6 %.

Встановлено, що при БА відбувалися морфологічні зміни у самому еритроциті, знижуючи швидкість переходу однієї структури гемоглобіну в іншу та його спорідненості до кисню. Якщо у хворих із контрольованим перебігом захворювання не було достовірних

Таблиця 2. Показники легневих об'ємів, бронхіальної прохідності у хворих на БА із різним ступенем контролю перебігу захворювання в динаміці (M ± m)

Показники	Контрольований перебіг БА (група I)		Частково контрольований перебіг БА (група II)		Не контрольований перебіг БА (група III)	
	Перший рік спостереження	10 років спостереження	Перший рік спостереження	10 років спостереження	Перший рік спостереження	10 років спостереження
	(n = 50)		(n = 60)		(n = 55)	
R tot, %	104,8 ± 15,2	103,4 ± 14,2	144,6 ± 17,2	138,4 ± 16,2	198,2 ± 12,5* [†]	202,4 ± 13,8* [†] &
IC, %	103,6 ± 5,2	101,8 ± 5,2	93,7 ± 5,4 [#]	90,7 ± 3,2 [#]	91,1 ± 3,1	89,7 ± 3,2
VC _{MAX} , %	100,4 ± 6,9	102,2 ± 5,3	96,1 ± 4,5	94,1 ± 3,8	85,2 ± 4,4	81,1 ± 3,2
ERV, %	102,2 ± 7,5	103,2 ± 7,2	98,7 ± 5,2	93,9 ± 6,1	78,3 ± 4,1* [†]	72,6 ± 2,3* [†] &
RV, %	96,2 ± 7,1	97,3 ± 6,2	88,2 ± 6,5	95,5 ± 5,9	130,2 ± 7,2* [†]	168,3 ± 7,8* [†]
ITGV, %	98,3 ± 8,2	97,5 ± 6,3	101,5 ± 4,2	102,5 ± 4,3	113,4 ± 5,2* [†]	121,6 ± 5,1* [†]
TLC, %	101,4 ± 7,3	102,6 ± 8,6	106,3 ± 5,2	108,8 ± 6,1	108,3 ± 5,3	115,3 ± 5,2,3
FEV ₁ , %	85,6 ± 5,5	87,3 ± 6,6	68,2 ± 3,6 [#]	65,2 ± 4,2 [#]	54,9 ± 4,2* [†]	50,2 ± 2,5* [†] &
FVC, %	93,1 ± 2,4	95,2 ± 2,3	78,2 ± 1,3 [#]	74,2 ± 1,5 [#] &	72,9 ± 2,0* [†]	70,3 ± 2,0* [†] &
FEV _{0,1} , л	2,9 ± 1,4	2,6 ± 1,3	2,1 ± 1,2	2,0 ± 0,2	3,1 ± 1,2	2,2 ± 0,2
FEV ₁ / VC _{MAX} , %	86,9 ± 4,3	85,3 ± 4,1	83,6 ± 2,8	82,2 ± 2,5	67,6 ± 4,8* [†]	60,5 ± 2,3* [†] &
FEV ₁ / FEV ₆ , %	86,9 ± 4,3	85,6 ± 4,8	83,6 ± 2,8	78,3 ± 4,5	67,6 ± 4,8* [†]	53,4 ± 6,1* [†]
MEF ₇₅ , %	86,7 ± 5,9	82,6 ± 5,2	72,1 ± 4,8	69,3 ± 4,2	69,1 ± 4,8* [†]	54,3 ± 3,7* [†]
MEF ₅₀ , %	59,4 ± 4,2	60,8 ± 5,1	41,2 ± 24,2 [#]	39,5 ± 3,5	28,1 ± 2,2* [†]	19,1 ± 1,1* [†] &
MEF ₂₅ , %	39,8 ± 1,3	41,2 ± 1,3	28,3 ± 1,2 [#]	26,8 ± 1,1 [#]	22,4 ± 1,3* [†]	10,5 ± 1,1* [†] &
PEF, %	83,7 ± 3,6	84,3 ± 4,2	69,8 ± 1,5 [#]	64,5 ± 2,2 [#]	55,3 ± 2,1* [†]	43,2 ± 2,3* [†] &
DLCO, %	86,5 ± 4,1	90,5 ± 4,5	78,3 ± 2,1 [#]	71,3 ± 1,8 [#] &	68,3 ± 2,2* [†]	62,2 ± 3,1* [†] &
KCO, %	85,8 ± 5,2	88,7 ± 7,1	72,1 ± 5,6 [#]	65,4 ± 4,3 [#]	66,3 ± 2,2* [†]	65,8 ± 2,1* [†]
VA, %	101,8 ± 4,7	103,5 ± 5,5	96,4 ± 3,2	91,3 ± 3,6	88,3 ± 2,2* [†]	74,1 ± 2,1* [†]
V _{IN} , %	110,3 ± 3,2	115,8 ± 6,9	97,3 ± 3,2 [#]	96,4 ± 3,3 [#]	93,5 ± 3,2* [†]	91,8 ± 5,1* [†]
FRC, %	104,8 ± 4,4	106,7 ± 5,5	96,2 ± 3,2	95,4 ± 2,1	84,4 ± 2,6* [†]	75,9 ± 2,2* [†] &

Примітки: # — статистично підтверджена відмінність показників між I та II групами (p < 0,05); — статистично підтверджена відмінність показників між I та III групами (p < 0,05); ♦ — статистично підтверджена відмінність показників між II та III групами (p < 0,05); & — статистично достовірна відмінність показників між початком та кінцем спостереження (p < 0,05).

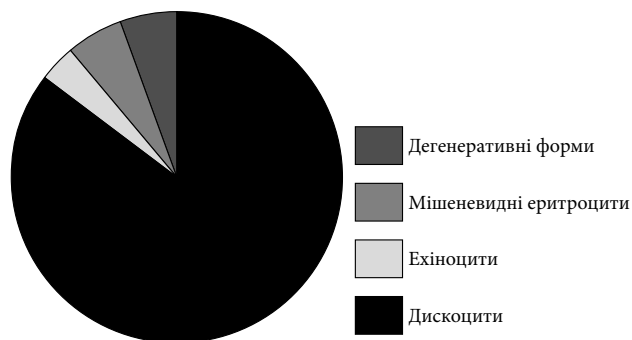


Рис. 1. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих на БА із контрольованим перебігом захворювання перший рік спостереження.

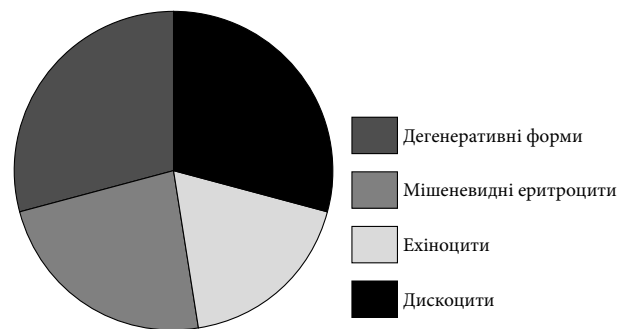


Рис. 3. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих на БА із не контрольованим перебігом перший рік спостереження.

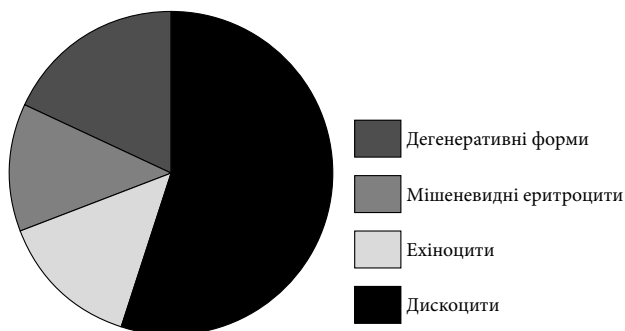


Рис. 2. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих на БА із частково контрольованим перебігом захворювання перший рік спостереження.

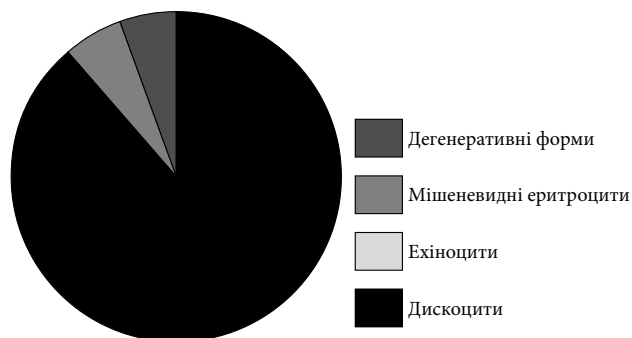


Рис. 4. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих на БА із контрольованим перебігом десятий рік спостереження.

змін у відсотку патологічно деформованих еритроцитів периферичної крові порівняно із здоровими, то вже у хворих на БА із частково контрольованим перебігом відбувалася тенденція зниження агрегації еритроцитів, у порівнянні із здоровими, що було результатом мікроцитозу, адже зменшені розміри еритроцитів та зниження агрегації були адаптаційними механізмами, що створюють умови для оптимізації мікроциркуляції. У хворих із не контрольованим перебігом захворювання величина агрегації еритроцитів була підвищена, що свідчило про значне ушкодження еритроциту із утворенням патологічно деформованих морфоформ, що не здатні підтримува-

ти свої функції у реологічній властивості крові. При більш детальному розгляді встановлено, що у хворих на контрольовану БА морфологічна картина еритроцитарної ланки практично не відрізнялася від показників здорових: нормоформи (дискоцити) склали $(85,3 \pm 1,7) \%$, ехіноцити — $(4,1 \pm 1,2) \%$, мішеневидні клітини — $(5,4 \pm 0,5) \%$, число дегенеративних еритроцитів — $(5,2 \pm 0,8) \%$. У хворих на частково контрольовану астму відбувалося зниження кількості нормоформ до $(52,2 \pm 1,3) \%$ (здорові — $95,2 \pm 2,2 \%$); кількості деформованих форм (ехіноцитів) збільшувалось до $(14,5 \pm 0,4) \%$, (здорові — $2,3 \pm 0,8) \%$; мішеневидних — до $(13,6 \pm 0,5) \%$ (здорові — $(1,5 \pm$

Т а б л и ц я 3. Біофізичні показники крові у хворих на бронхіальну астму із різним ступенем контролю перебігу захворювання (у порівнянні із групою здорових) ($M \pm m$)

Показники	Здорові	Контрольований перебіг БА (група I)	Частково контрольований перебіг БА (група II)	Не контрольований перебіг БА (група III)
	(n = 30)	(n = 50)	(n = 60)	(n = 55)
ВГМПЕ (в.о.)	$0,013 \pm 0,001$	$0,028 \pm 0,019$	$0,257 \pm 0,022^{* \&}$	$0,321 \pm 0,021^{* \&}$
ВЗМЕ (в.о.)	$0,31 \pm 0,005$	$0,301 \pm 0,004$	$0,083 \pm 0,008^{* \&}$	$0,046 \pm 0,007^{* \&}$
Ступінь деформації мембран еритроцитів (бали)	$1,3 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,0$	$2,1 \pm 0,0^{* \&}$	$3,3 \pm 0,2^{* \&}$
Ступінь гіпоксичної анізотропії (бали)	$0,1 \pm 0,0$	$0,1 \pm 0,0$	$1,7 \pm 0,0^{* \&}$	$2,3 \pm 0,2^{* \&}$
Сорбційна ємність еритроцитів крові (%)	$31,0 \pm 4,6$	$42,3 \pm 6,3$	$79,2 \pm 12,4^{* \&}$	$81,7 \pm 12,8^{* \&}$
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між кліткою і середовищем (Q) (в. о.)	$0,73 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,09^{* \&}$	$1,29 \pm 0,07^{* \&}$

Примітки: * — статистично підтверджена відмінність між I та II групами ($p < 0,05$); # — статистично підтверджена відмінність між групами II та III ($p < 0,05$); & — статистично підтверджена відмінність із групою здорових осіб ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Біофізичні показники крові у хворих на бронхіальну астму із різним ступенем контролюваності перебігу захворювання через 10 років спостереження (у порівнянні із групою здорових) (M ± m)

Показники	Здорові	Контрольований перебіг БА (група I)	Частково контрольований перебіг БА (група II)	Не контрольований перебіг БА (група III)
	(n = 30)	(n = 50)	(n = 60)	(n = 55)
ВГМПЕ (в.о.)	0,010 ± 0,001	0,032 ± 0,018	0,272 ± 0,025* ^{&}	0,331 ± 0,021* ^{#&♦}
ВЗМЕ (в.о.)	0,33 ± 0,005	0,298 ± 0,004	0,075 ± 0,006* ^{&}	0,039 ± 0,006* ^{#&♦}
Ступінь деформації мембран еритроцитів (бали)	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,0	2,4 ± 0,0* ^{&}	3,3 ± 0,2* ^{#&}
Ступінь гіпоксичної анізотропії (бали)	0,1 ± 0,0	0,5 ± 0,0	1,5 ± 0,0* ^{&}	2,5 ± 0,2* ^{#&}
Сорбційна ємність еритроцитів крові (%)	31,5 ± 4,2	44,6 ± 6,5	79,5 ± 12,2* ^{#&}	82,5 ± 12,9* ^{#&}
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q) (в. о.)	0,72 ± 0,02	0,85 ± 0,08	1,30 ± 0,09* ^{#&}	1,35 ± 0,09* ^{#&}

Примітки: * — статистично підтверджена відмінність між I та II групами (p < 0,05); # — статистично підтверджена відмінність між групами II та III (p < 0,05); & — статистично підтверджена відмінність із групою здорових осіб (p < 0,05); ♦ — статистично підтверджена відмінність, перший рік спостереження (p < 0,05).

0,6) %); число дегенеративних еритроцитів збільшувалося до (19,7 ± 1,3) % (здорові — (1,5 ± 0,2) %). При БА не контрольованого перебігу відсоток нормоформ зменшувалося до (29,3 ± 1,8) %, ехіноцитів — (18,2 ± 1,1) %, мішеневидних — до (23,6 ± 0,6) % дегенеративних форм — (28,9 ± 2,1) % (рис. 1, 2, 3). При цьому істотних змін у кількості ретикулоцитів не спостерігалось у жодній із груп. Це свідчило про наявність безпосередньо патологічних змін у еритроцитах периферичної крові.

Біофізичні характеристики деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові підтверджували все вищевказане. У здорової людини біофізичні показники деформаційних властивостей еритроцитів крові є стабільною, незмінною величиною. Показник відносного градієнтного мембранного потенціалу еритроцитів (ВГМПЕ) становило в середньому (0,011 ± 0,01) в. о., ВЗМЕ в середньому дорівнювало (0,29 ± 0,005) в. о., ступінь деформації мембран еритроцитів становила (1,1 ± 0,1) бали. Більш детальна інформація представлена в таблиці 3.

Зовсім інша картина спостерігалась у хворих на бронхіальну астму, і, як показали результати досліджень, залежала від контролюваності перебігу захворювання. У хворих на бронхіальну астму із контрольованим перебігом показники ВГМП та ВЗМЕ та ступінь гіпоксичної анізотропії були зміне-

ними, проте не достовірно. У хворих із частково контрольованим перебігом захворювання всі вищевказані характеристики достовірно відрізняються як від групи здорових, так і від групи хворих із контрольованим перебігом. Найтяжчі зміни у оцінюваних показниках спостерігались у хворих із не контрольованим перебігом захворювання.

Через 10 років спостереження у хворих на БА із різним ступенем контролюваності спостерігалась різна динаміка біофізичних параметрів еритроцитарної ланки крові: чим не контрольованіший був перебіг захворювання, тим більш виражена була втрата заряду на мембрані, наростання на ній градієнтного потенціалу, зростання проникності еритроцитарної мембрани та сорбційної ємності еритроцитів, поглиблення гіпоксичної анізотропії сироватки крові, збільшення відсотку деформованих форм. Морфологічна картина еритроцитарної ланки змінювалась також: чим не контрольованіший був перебіг БА, тим більш вираженою була у часі реакція еритроцитарної ланки на фізичне навантаження (рис. 4).

У хворих із контрольованим перебігом БА за десятирічний період спостереження відсоток нормоформ (дискоцитів) практично не змінювався: з (85,1 ± 1,7) % до (85,8 ± 1,5) %, ехіноцитів з (3,6 ± 1,2) % до (3,2 ± 1,5) %, мішеневидних клітин з (5,6 ± 0,5) % до (5,7 ± 0,7) %, число дегенеративних еритро-

Таблиця 5. Кореляційні взаємозв'язки між біофізичними параметрами еритроцитарної мембрани та FEV₁ у хворих на БА (n = 165)

Показники	FEV ₁ (%)	
	r	p
ВГМПЕ (в.о.)	-0,68 ± 0,12	p < 0,001
ВЗМЕ (в.о.)	0,65 ± 0,13	p < 0,001
Ступінь деформації мембран еритроцитів (бали)	-0,52 ± 0,10	p < 0,001
Ступінь гіпоксичної анізотропії (бали)	-0,54 ± 0,08	p < 0,001
Сорбційна ємність еритроцитів крові (%)	-0,57 ± 0,09	p < 0,001
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між кліткою і середовищем (Q) (в. о.)	-0,49 ± 0,10	p < 0,001

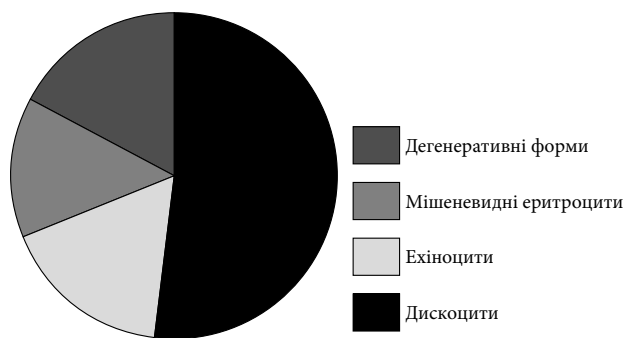


Рис. 5. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих на БА із частково контрольованим перебігом десятих рік спостереження.

цитів з $(5,3 \pm 0,8)$ % до $(5,2 \pm 0,8)$. У хворих на астму із частково контрольованим перебігом відбувалось зниження нормо форм з $(55,2 \pm 1,2)$ % до $(51,5 \pm 1,3)$ %; відсотку ехіноцитів з $(14,2 \pm 0,4)$ % до $(16,9 \pm 0,5)$ % мішеневидних — з $(12,6 \pm 0,5)$ % до $(14,3 \pm 1,1)$ %; число дегенеративних еритроцитів з $(18,0 \pm 1,3)$ % до $(17,3 \pm 1,2)$ %. При БА не контрольованого перебігу відсоток нормоформ через десять років спостереження падав з $(29,3 \pm 1,8)$ % до $(25,3 \pm 1,1)$ %, ехіноцитів — з $(18,2 \pm 1,1)$ % до $(19,4 \pm 1,2)$ %, мішеневидних — з $(23,6 \pm 0,6)$ % до $(25,2 \pm 0,5)$ % дегенеративних форм — з $(28,9 \pm 2,1)$ % до $(30,1 \pm 2,0)$ % (рис. 5, 6).

Це підтверджувалось реакцією еритроцитарної мембрани у часі, що також залежало від ступеня контрольованості перебігу БА. Чим більш не контрольованіший перебіг, то тим більш вираженими із плином часу були зміни у біофізичних показниках еритроцитарної мембрани. Більш детальна інформація представлена в таблиці 4.

В результаті проведеної роботи був проведений кореляційний аналіз між біофізичними параметрами еритроцитарної мембрани та FEV_1 у хворих на бронхіальну астму, що показало, що ступінь деформації еритроциту, його мембранний біопотенціал та заряд є чутливим методом для визначення та прогнозування контрольованості перебігу бронхіальної астми (табл. 5).

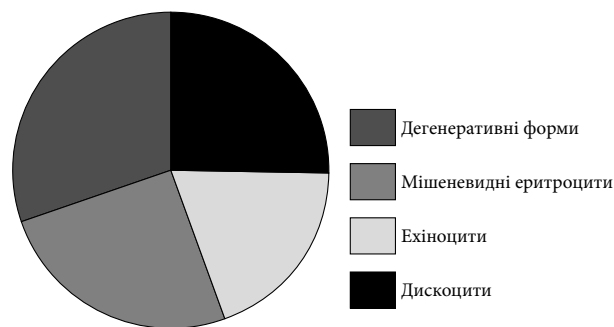


Рис. 6. Морфологічна структура еритроцитів крові у хворих із не контрольованим перебігом БА десятих рік спостереження.

Висновки

В результаті проведеної роботи вперше було досліджено та порівняно зміни у морфологічній структурі еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму, в залежності від контрольованості перебігу захворювання на фоні стандартного лікування протягом довготривалого десятирічного динамічного спостереження. Наші дослідження показали, що перебіг БА супроводжується стадійними змінами морфологічного профілю еритроцитів, в залежності від ступеня контролю захворювання. Компенсаторна реакція з боку червоної крові у вигляді сферуляції клітин у відповідь на персистенцію бронхіальної обструкції приводить в певній мірі до нівелювання гіпоксичних і циркуляторних зрушень у організмі, створюючи при цьому передумови до перенапруження, виснаження еритроцитарної системи в регуляції міжклітинних кооперативних взаємодій, максимально виражених при тяжкому перебігу БА. Крім того, еритроцитарна мембрана є чутливим фактором, що показує що може бути показником ризику втрати контролю навіть за відсутності клінічної симптоматики в ремісії захворювання. Враховуючи отримані дані, в подальшому, необхідно вдосконалювати способи діагностики факторів ризику втрати контрольованості перебігу БА із урахуванням отриманих результатів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О. Неконтрольована бронхіальна астма: сучасний стан проблеми. Астма та алергія. 2018. № 2. С. 20–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-2-20-25.
2. Фещенко Ю. І., Іллінська І. Ф., Ареф'єва Л. В., Курик Л. М. Diagnostics and forecasting of noncontrolled bronchial asthma. Астма та алергія. 2018. № 3. С. 24–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-24-33.
3. Фещенко Ю. І., Іллінська І. Ф., Ареф'єва Л. В., Курик Л. М. Вплив дексаметазону на проліферативну активність лімфоцитів периферійної крові у хворих на бронхіальну астму з різним перебігом хвороби. Лабораторное дело. 2018. № 2. С. 15–19.
4. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма у світі та в Україні: як покращити її контроль? Здоров'я України. 2016. №3 (34). С. 11–13.
5. Сарычева Т. Г., Козинец Г. И. Морфофункциональная характеристика эритрона в норме (обзор литературы). Клин. медицина. 2001. № 5. С.8–15.
6. Kips J. C., Pauwels R. A. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? Clin. Exp. Allergy. 1999. №. 29. P. 1457–1466.

REFERENCES

1. Feshchenko YI, Iashyna LO. Nekontrol'ovana bronchial' na astma: suchasny`j stan problem (Uncontrolled bronchial asthma: the current state of the problem). Asthma ta allergia. 2018;2:20–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-2-20-25.
2. Feshchenko YI, Illinskaya IF, Arefieva LV, Kuryk LM. Diagnostics and forecasting of noncontrolled bronchial asthma. Asthma ta allergia. 2018;3:24–33. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-24-33.
3. Feshchenko YI, Illinskaya IF, Arefieva LV, Kuryk LM. Vpliv deksamethazonu na proliferativnu aktivnost limfocitov perifericheskoi krovi u chvorich na bronchialny astmy z rizznim perebigom chvoroby (Effect of dexamethasone on the proliferative activity of peripheral blood lymphocytes in patients with bronchial asthma with different course of diseases). Laboratornoe delo. 2018;2:15–19.
4. Feshchenko YI. Bronchialna asthma u sviti ta v Ukraini: yak pokraschiti ii control (Bronchial asthma in the world and in Ukraine: how to improve its control)? Zdorovie Ukrainu. 2016;3(34):11–13.
5. Saricheva TG, Kozinets GI. Morfofunktsionalnaya charakteristika eritrona v norme (obzor literatury) (Morphofunctional characteristics of Erythron normal (literature

7. Chetta A, Foresi A, Del Donno M. et al. Airways Remodeling Is a Distinctive Feature of Asthma and Is Related to Severity of Disease. *Chest*. 2014. №2 P. 852–857. DOI: 10.1378/chest.111.4.852.
8. Коломоєць М. Ю., Шумко Г. І. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму. *Укр. пульмонол. журн.* 2003. № 2. С. 20–29.
9. Гаврисюк В. К., Ячник А. И., Солдатченко С. С. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких. *Украинский пульмонол. журнал.* 2003. № 1. С. 133–136.
10. Мажак К. та ін. Деякі аспекти дестабілізації мембран еритроцитів у хворих на бронхіальну астму. *X Конгрес СФУЛТ.* 2004. С. 256 — 257.
11. Зинчук В. В., Борисюк М. В. Роль кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. *Успехи физиологических наук.* 1999. №3. С. 38–48.
12. Структура и функции биологических мембран / под ред.: П. Г. Богача, М. Д. Курского. Киев: Вища школа, 1981. 336 с.
13. Banerjee R., Nageshwar K., Puniyani R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol. Microscic.* 1988. №. 19. P. 21–24.
14. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Київ, 2007. 146 с.
15. Клемент Р. Ф., Зильбер Н. А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. Рекомендации. СПб., 1993. 150 с.
16. Бабич П. Н., Чубенко А. В., Лапач С. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация. *Український медичний часопис.* 2005. № 2. С. 113–119.
17. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2001. 320 с.
18. Жидкие кристаллы и биологические структуры / под ред.: Г. Брауна, Д. Уолкена. М.: Мир, 1982. 198 с.
19. Курик М. В. Мицеллярность и фрактальные кластера биологических структур. *Вестник АН СССР.* 1991. №56. С.17–19. 20. Морфология биологических жидкостей человека / под ред.: В. Н. Шабалина, С. Н. Суматохиной. Москва: Христовом, 2001. 304 с.
20. Морфология биологических жидкостей человека / под ред.: В. Н. Шабалина, С. Н. Суматохиной. Москва: Христовом, 2001. 304 с.
- review)). *Klin. Medicina.* 2001;5:8–15.
6. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? *Clin. Exp. Allergy.* 1999;29:1457–1466.
7. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, et al. Airways Remodeling Is a Distinctive Feature of Asthma and Is Related to Severity of Disease. *Chest*. 2014;2:852–857. DOI: 10.1378/chest.111.4.852.
8. Kolomoets MY, Shumko GI. Funktsionalni aktivnosti erythrocytiv u chvorich na bronchialnu asthma (Functional properties of erythrocytes in patients with bronchial asthma). *Ukr. Pulmonol. Jurnal.* 2003;2:20–29.
9. Gavrysyuk VK, Yachnik AI, Soldatchenko SS, et al. Klinicheskaya klasifikacia dichatelnych I gemodinamicheskich narushenii pri zaboolevanii legkich (Clinical classification of respiratory and hemodynamic disorders in pulmonary diseases). *Ukr. Pulmonol. Jurnal.* 2003;1:133–136.
10. Majak K, et al. Deyaki aspekty destabilizacii membrane erythrocytiv u chvorich na bronchialny asthmu (Some aspects of destabilization of erythrocyte membranes in patients with bronchial asthma). *X Kongress SFULT.* 2004;256 – 257.
11. Zinchuk VV, Borisiuk VM. Rol kislorodosv'yazyvayuschich svoistv krovi v podderzhanii prooksidantno-antioksidantnogo ravnesiya organism (The role of oxygen-binding properties of blood in maintaining prooxidant-antioxidant balance of body organization). *Uspechi fisiologicheskich nauk.* 1999;3:38–48.
12. Struktura I funkcii biologicheskich membrane (Structure and function of biological membranes) / ed. Bogach PG, Kurskiy MD. Kiev: Vischa shkola, 1981. 336 p.
13. Banerjee R, Nageshwar K, Puniyani R. The diagnostic relevance of red cell rigidity. *Clin. Hemorheol. Microcic.* 1988;19:21–24.
14. Pro zatverdzhennya klinichnuch protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za specialnistiu "Pulmonologiya" (About the approval of clinical protocols for the provision of medical care in the field of "Pulmonology"): Nakaz MOZ Ukrainu № 128 vid 19.03.2007. Kiev; 2007. 146 p.
15. Klement RF, Zilber NA. Funktsionalno-diagnosticheskie issledovaniya v pulmonologii: Metod. Rekomendacii (Functional diagnostic studies in pulmonology: Method. Recommendations). SPb.; 1993. 150 p.
16. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Primenenie sovremennich statisticheskich metodov v praktike klinicheskich issledovani. Soobshchenie tretie. Otnoshenie shansov: poniatie, vichisleniie, interpretaciya (The use of modern statistical methods in the practice of clinical research. The third message. Odds ratio: concept, calculation, interpretation). *Ukrainskii medichnii chasopis.* 2005;2:113–119.
17. Lapach SN, Chubenko AV., Babich PN. Statisticheskie metodi v mediko-biologicheskich issledovaniyach s ispolsovaniem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kiev: Morion; 2001. 320 p.
18. Jidkie kristalli I biologicheskije strukturi (Liquid crystals and biological structures) / ed. Braun G, Uolker D. M.: Mir; 1982. 198 p.
19. Kuryk M.V. Miceliarnost I fraktalnie klasteri biologicheskich struktur (Myceliality and fractal cluster of biological structures). *Vestnik AN SSSR.* 1991;56:17–19.
20. Morfologiya biologicheskich jidkosteij chekloveka (The morphology of human biological fluids) /ed. Shabalin VN., Sumatochina SN. Moskva: Hristozom; 2001. 304 p.

Стаття надійшла до редакції: 19.04.2019

Після рецензування: 28.05.2019

Курик Л. М.

ORCIDiD

orcid.org/0000-0001-7873-8951