

Dudnyk V. M., Khromykh K. V. Ефективність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції в лікуванні дітей, хворих на бронхіальну астму = Pharmacological correction efficiency of endothelial dysfunction in treatment of children with asthma. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(3):199-206. ISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.16362](https://doi.org/10.5281/zenodo.16362)
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%283%29%3A199-206>
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/549883>
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.16362>
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014
<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: 20.01.2014. Revised 27.02

УДК 616.248 – 053:611.018.74:616 – 008.6

ЕФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В ЛІКУВАННІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

PHARMACOLOGICAL CORRECTION EFFICIENCY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA

В. М. Дудник, К. В. Хроміх
V.M. Dudnyk, K.V. Khromykh

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Vinnitsa National Medical University

Article

Background. In recent years all over the world, including Ukraine, there is a tendency to increase the incidence of asthma children shift its start at an earlier age and heavier flow. Despite numerous studies on the pathogenesis of asthma has recently received considerable attention is the role of endothelial dysfunction in the mechanisms of control and capabilities of this disease.

The aim of our study was to evaluate the effectiveness of pharmacological correction of endothelial dysfunction in children with allergic asthma.

Materials and methods. We have examined 224 child with allergic asthma in acute disease aged 6 to 17 years (mean age $9,42 \pm 3,43$ years who were divided into two groups, representative by age, sex, severity and duration of disease, and duration and dose of ongoing basic anti-inflammatory therapy. In the study group (n = 45) was conducted correction of endothelial dysfunction "Tivortin aspartate" (orally, 5 ml (1 g) 3 times a day during meals, for 30 days). All children contents were determined in serum homocysteine and VEGF, and performed ultrasonography of the carotid and brachial arteries.

Results and discussion. Control of asthma improved in the intervention group patients, resulting in a decrease in the number of children who have night and day symptoms, limited physical activity and the need for β_2 -agonists on short-acting (17.32 - 55.65)%, than in children with comparison group. After 4 weeks of treatment tivortinom homocysteine and VEGF in the study group patients was lower at 26.48% and 36.03%, respectively, than in children with asthma with the comparison group. Intima-media thickness carotid artery in the group of children who received a combination of IGC with tivortin decreased to $0,83 \pm 0,02$ mm, which is 14.43% lower than in patients who received standard therapy of asthma base. As regards the ultrasound brachial artery, they also decreased in the range (12.39 - 19.56) %, reflecting the success of the treatment.

Conclusion. Children with asthma need for pharmacological correction of endothelial dysfunction, allowing to have better control of this disease.

Key words: bronchial asthma, children, endothelial dysfunction, treatment.

Реферат

Актуальність проблеми. 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. Не зважаючи на чисельні дослідження щодо патогенезу БА, останнім часом приділяється значна увага ролі ендотеліальної дисфункції в механізмах розвитку та можливостях контролю даного захворювання.

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції 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, які були поділені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю, важкістю та тривалістю захворювання, а також тривалістю та дозами проведеної базисної протизапальної терапії. В основній групі ($n = 45$) проводилась корекція ендотеліальної дисфункції «Тівортін аспаратом» (перорально, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу під час прийому їжі, протягом 30 днів). Усім дітям визначались вміст в сироватці крові гомоцистеїну та VEGF, а також проводилась ультрасонографія сонної та плечової артерії.

Результати та їх обговорення. Контроль над перебігом БА покращився в основній групі пацієнтів, що проявлялось зменшенням кількості дітей, які мали нічні та денні симптоми, обмежену фізичну активність та необхідність застосування β_2 -агоністів короткої дії на $(17,32 - 55,65) \%$, ніж у дітей із групи порівняння. Після 4-тижневого курсу лікування тівортіном вміст гомоцистеїну та VEGF в основній групі пацієнтів був меншим на $26,48 \%$ та $36,03 \%$ відповідно, ніж у дітей, хворих на БА із групи порівняння. ТКІМ сонної артерії в групі дітей, які отримували комбінацію БПЗТ ІГК із тівортіном, знизилось до $0,83 \pm 0,02$ мм, що на $14,43 \%$ менше, ніж у пацієнтів, які отримували стандартну базову терапію БА. Що стосується показників УСГ плечової артерії, то вони також зменшувались в межах $(12,39 - 19,56) \%$, що свідчить про успішність проведеного лікування.

Висновок. У дітей, хворих на БА існує необхідність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції, що дозволяє посилити контроль даного захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, ендотеліальна дисфункція, лікування.

Актуальність проблеми. 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 [3].

Не зважаючи на чисельні дослідження щодо патогенезу БА, останнім часом приділяється значна увага ролі ендотеліальної дисфункції в механізмах розвитку та можливостях контролю даного захворювання. 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), та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), який є специфічним міогеном

ендотеліальних клітин судин і стимулює ангиогенез, сприяє набряку, розширенню судин та звуженню діаметру дихальних шляхів [8].

Відмічено, що на стан судинного ендотелію впливає ціла низка тригерних чинників, а саме, імунокомплексних, інфекційних, механічних, обмінних, котрі сприяють підвищеній продукції вазоконстрикторів, ендотилінів та коагулянтів [1]. Окрім перерахованих чинників, котрі стимулюють розвиток ендотеліальної дисфункції, важливу роль відіграє можливість розвитку небажаних наслідків базисної фармакотерапії, особливо це стосується тривалого застосування глюкокортикоїдної терапії [5]. Інгаляційні глюкокортикоїди (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); ангиопоетін-1). 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 [6].

Саме це обумовило призначення препаратів, які б корегували наявну ендотеліальну дисфункцію у даній групі дітей з метою стагнації небажаних ефектів застосованих ІГК. Для досягнення поставленої задачі нами був обраний препарат L - аргініну, за рахунок того, що він має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію, проявляється як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення. Аргінін (α -аміно- δ -гуанідіновалеріанова кислота) – амінокислота, яка відноситься до класу умовно незамінних амінокислот та є субстратом для NO – синтази - ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах, він активує гуанілатциклазу і підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, знижує активацію і адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM – 1, MCP – 1, проангіогенних молекул, таких як VEGF, тромбоцитарний фактор росту (PDGF або тимідинфосфорилази), фактор росту фібробластів (FGF – 1, FGF – 2) та ангиопоетін – 1; пригнічує синтез ендотеліну – 1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації і міграції гладком'язових клітин судинної стінки [4]. Аргінін пригнічує також синтез асиметричного діметіларгініна – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу, за рахунок чого пригнічується окислення гомоцистеїну. Тобто, враховуючи ендотелійзалежні механізми дії аргініну такі як зменшення агрегації тромбоцитів, стимуляція синтезу оксиду азоту, зменшення адгезії лейкоцитів до ендотелію, відновлення ендотелійзалежної вазодилатації при атеросклерозі, збільшення еластичності артерій та зниження рівня ендотеліну в крові є доцільним призначення препаратів у складі яких присутній аргінін [2]. В Україні медичні препарати аргініну зареєстровані у вигляді 4,2 %

розчину для інфузій «Тівортін» та розчину для перорального застосування «Тівортін аспарат», який містить 1 г L – аргініну аспартату у 5 мл.

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції 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). Діти були поділені на дві групи, репрезентативні за віком, статтю, важкістю та тривалістю захворювання, а також тривалістю та дозами проведеної базисної протизапальної терапії (БПЗТ). До основної групи ($n = 45$) увійшли пацієнтів із БА, які знаходились на БПЗТ ІГК та отримували корекцію ендотеліальної дисфункції «Тівортін аспаратом» (перорально, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу під час прийому їжі, протягом 30 днів). Групу порівняння ($n = 47$) склали діти, хворі на БА, які отримували БПЗТ ІГК без додаткової корекції ендотеліальної дисфункції.

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). Матеріали дослідження не заперечують основним біотичним нормам Гельсінської декларації прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України. 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 Пентюка О.О., (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.

Ультрасонографія (УСГ) сонної та плечової артерії проводилось на апараті Philips HD11 XE у В – режимі із кольоровим доплерівським картуванням потоків лінійним датчиком в діапазоні 5 – 10 МГц, оптимально 7 МГц. Оцінювали товщину комплексу інтима – медіа (ТКІМ) з обох сторін, а також швидкісні та якісні показники ультрасонографії плечової артерії: пікова систолічна та максимальна кінцева діастолічна швидкості кровотоку (V_{ps} та V_{ed}), усереднена по часу максимальна швидкість кровотоку (ТAMX), усереднена по

часу середня швидкість кровотоку (TAV), систоло – діастолічне співвідношення (S/D), індекс пульсації (PI), індекс периферичного супротиву (RI), час прискорення (AT).

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. Основним клінічним проявом алергічної БА є бронхообструктивний синдром, що характеризується сухим кашлем, експіраторною задишкою, свистячим диханням. Проаналізувавши динаміку бронхообструктивного синдрому дітей, хворих на БА, до та після отриманого лікування, нами було встановлено, що пацієнти основної групи мали достовірно ($p < 0,001$) кращу динаміку. Так, кількість дітей, які мали кашель та задишку, зменшилась на 80,01 % та 92,49 % відповідно після отриманого лікування в основній групі та групі порівняння відповідно. Показники пацієнтів основної групи, які мали дані симптоми, були у 2,03 та 2,55 рази відповідно нижчими, ніж у групі порівняння. Контроль БА оцінювався за відсутністю нічних та денних симптомів, потреби у використанні β_2 -агоністів короткої дії та фізичною активністю. Так, кількість дітей, які не мали денних та нічних симптомів зросла на 89,74 % та 97,62 % після курсу 4-тижневого лікування в основній групі та групі порівняння. Пацієнтів, які не мали відповідної симптоматики було у 1,94 та 1,22 рази відповідно більше в основній групі, ніж у групі порівняння. Що стосується потреби у застосуванні β_2 -агоністів короткої дії та фізичної активності, то в основній групі кількість дітей після проведеного лікування була у 1,21 та 2,25 рази вища, ніж у групі порівняння.

Вміст гомоцистеїну та VEGF в сироватці крові дітей, хворих на БА, які отримували БПЗТ ІГК зменшився у 1,79 та 3,79 рази відповідно після курсу проведеного лікування у пацієнтів основної групи. Після 14 – денного курсу лікування вміст даних маркерів був на 26,48 % та 36,03 % відповідно більшим у дітей, хворих на БА із групи порівняння (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка вмісту біохімічних маркерів ендотеліальної дисфункції під впливом 4-тижневого курсу лікування ($M \pm m$)

	Основна група, n = 45		Група порівняння, n = 47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Гомоцистеїн, мкмоль/л	17,14 ± 0,41*	9,53 ± 0,43**	18,28 ± 0,39*	12,69 ± 0,54
VEGF, пг/мл	483,00 ± 12,51*	127,36 ± 13,22**	438,98 ± 12,34*	199,08 ± 14,25

Примітка: * $p < 0,001$ - різниця вірогідна між показниками до та після лікування; ** $p < 0,01$ - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння отриманими після лікування.

Вірогідність підвищення вмісту гомоцистеїну вище 17,36 [11,3 – 24,5] мкмоль/л після отриманого лікування у дітей, хворих на БА, у групі порівняння (OR 2,021; 95 % CI 1,568 –

7,190) вища, ніж у пацієнтів основної групи (OR 1,087; 95 % CI 0,479 – 2,464). Що стосується підвищення вмісту VEGF більше 431,66 [238,04 – 658,09] пг/мл, то він також був вищим у дітей, хворих на БА із групи порівняння (OR 1,429; 95 % CI 1,193 – 2,192).

Оцінивши основні показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів, які отримували БПЗТ ІГК було встановлено, що діти із основної групи мали на 14,39 % більші значення ОФВ₁, ніж пацієнти із групи порівняння. ПОШВ у дітей основної групи була на 15,09 % вища, ніж у хворих із групи порівняння, так само як і співвідношення ФЖЄЛ/ОФВ₁, що було на 10,41 % менше у дітей із групи порівняння (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка зміни показників спірометрії у дітей, хворих на БА, під впливом 4-тижневого курсу лікування (M ± m)

Показники спірометрії	Основна група, n = 45		Група порівняння, n = 47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФЖЄЛ	73,91 ± 1,01*	94,23 ± 1,08**	72,84 ± 1,27*	85,57 ± 1,39
ОФВ ₁	69,34 ± 1,26*	97,38 ± 1,11**	70,15 ± 1,30*	83,37 ± 1,51
Індекс Тиффно	74,37 ± 1,39*	101,41 ± 1,06**	73,29 ± 1,27*	90,85 ± 1,31
ПОШВ	61,23 ± 1,63*	87,49 ± 1,58*	60,98 ± 1,55*	74,29 ± 1,96

Примітка: Примітка: * p < 0,001 - різниця вірогідна між показниками до та після лікування; ** p < 0,01 - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння отриманими після лікування.

При порівнянні ТКІМ сонної артерії після 4 – тижневого курсу лікування у дітей, хворих на БА, основної групи із групою дітей, які отримували стандартну схему лікування, відмічено, що вона становила на 14,43 % менше (0,83 ± 0,02 мм), ніж у пацієнтів групи порівняння (0,97 ± 0,03 мм). Вірогідність потовщення КІМ понад 0,9 мм до лікування становила OR 1,803 (95 % CI 1,084 – 1,336), що вище, ніж у групах пацієнтів після проведеного лікування. Що стосується результатів у групах дітей, хворих на БА, які отримували БПЗТ, то у пацієнтів основної групи ризик потовщення КІМ був вірогідно меншим (OR 0,760; 95 % CI 0,369 – 1,563), ніж у групі порівняння (OR 1,641; 95 % CI 1,494 – 5,455).

Показники УСГ у дітей, хворих на БА, після 4 – тижневого курсу, а саме ТАМХ та ТАУ, були на 18,57 % та 18,52 % менші у основній групі, ніж у пацієнтів із групи порівняння. Що стосується SD та PI, то дані індекси на 12,39 % та 19,56 % були менші у дітей, хворих на БА, із основної групи (табл. 3).

**Динаміка змін показників ультразвукографії плечової артерії у дітей, хворих на БА, під впливом 4 – тижневого курсу лікування
(M ± m)**

Показники УСГ плечової артерії	Основна група, n = 45		Група порівняння, n = 47	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
TAMX, см/с	8,29 ± 0,26*	5,44 ± 0,23**	7,91 ± 0,19	6,68 ± 0,15
TAV, см/с	7,92 ± 0,45*	5,37 ± 0,34**	8,77 ± 0,43	6,59 ± 0,36
SD	28,68 ± 0,99*	35,08 ± 1,62**	27,85 ± 1,24	40,04 ± 1,74
RI	0,96 ± 0,001	0,97 ± 0,001	0,96 ± 0,001	0,97 ± 0,002
PI	10,71 ± 0,45*	12,42 ± 0,39**	10,77 ± 0,32	15,44 ± 0,9

Примітка: * p < 0,001 - різниця вірогідна між показниками до та після лікування; ** p < 0,05 - різниця вірогідна відносно показників групи порівняння отриманими після лікування.

Вірогідність зміни показників TAMX і TAV до лікування у дітей, хворих на БА, становила 1,915 (95 % CI 1,479 – 10,934) та 1,897 (95 % CI 1,416 – 4,273) відповідно. Що стосується ризику виникнення їх змін після отриманої терапії, то спостерігається достовірне зростання у пацієнтів із групи порівняння (OR 1,549; 95 % CI 1,140 – 2,003), у порівнянні із дітьми основної групи (OR 0,990; 95 % CI 0,435 – 2,254). Індeksi SD та PI також достовірно відрізнялись у дітей основної групи (OR 0,985; 95 % CI 0,221 – 1,355 та OR 0,951; 95 % CI 0,643 – 1,247 відповідно) від таких у пацієнтів групи порівняння (OR 1,103; 95 % CI 1,074 – 1,732 та OR 1,304; 95 % CI 1,057 – 2,962 відповідно).

Висновки

1. У дітей, хворих на БА існує необхідність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункцій, що дозволяє посилити контроль даного захворювання. Так, проведення комплексного патогенетичного лікування дітей, хворих на БА, із додаванням до базисної терапії препарату тівортін призвело до зменшення кількості дітей із нічними та денними симптомами, обмеженою фізичною активністю та необхідністю застосування b₂-агоністів короткої дії на (17,32 – 55,65) %

2. Проведення 4 – тижневого курсу лікування тівортіном зменшує вміст окремих біохімічних маркерів в розвитку ендотеліальної дисфункції в межах 26,48 - 36,03 %.

3. ТКІМ сонної артерії в групі дітей, які отримували комбінацію БПЗТ ІГК із тівортіном, знизилось до 0,83 ± 0,02 мм, що на 14,43 % менше, ніж у пацієнтів, які отримували стандартну базову терапію БА. Що стосується показників УСГ плечової артерії, то вони також зменшувались в межах (12,39 – 19,56) %, що свідчить про успішність проведеного лікування.

Література

1. Антипкін Ю. Г., Гончаренко Н. І., Тарасюк Б. А. Лазерна доплерівська флоуметрія у дослідженні ендотеліальної функції у дітей з бронхіальною астмою. Журнал АМН України, 2010; 2(16); 307–312.
2. Грищенко О.В., Лісіцина Н.В., Коровай С.М., Пак С.О., Тівортін як потужний регулятор судинного тонуусу та його місце в патогенетичній терапії преєкламсії. Педіатрія, акушерство та гінекологія, 2010; 3; 101 – 106.
3. Регеда М.С., Регеда М.М., Фурдичко Л.О., Колішецька М.А., Мироненко С.І. Бронхіальна астма. Львів, 2012; 147
4. Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И., Филиппова А. Ю. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы). Журнал АМН України, 2004; 1(10); 340 – 352.
5. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD002310.
6. Pauwels R, Pedersen S, Busse W, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. Lancet 2003; 361: 1071-76.
7. Tural Onur S, Yalcin AD, Celik B, Gumuslu S. evaluation of D-dimer, CXCL8, homocysteine, eosinophil cationic peptide, 25(OH)-vitamin D and immunomodulatory OX-2 levels in allergic patients. J. Asthma. 2015 Jan 13:1-5.
8. 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.