

АНОТАЦІЯ

Жмурчук В. М. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогноз бронхіальної астми у дітей на фоні дефіциту заліза. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2019.

Метою роботи було встановлення клініко-патогенетичних особливостей перебігу та прогнозу бронхіальної астми (БА) у дітей на фоні дефіциту заліза на підставі нових наукових даних щодо ролі залізовмісних білків сироватки крові та еритроцитарних індексів в досягненні контролю над захворюванням.

За даними «The Global Asthma Report 2018» БА – хронічне захворювання, що має високу медико-соціальну значущість через погіршення якості життя хворих дітей, економічні витрати, ускладнення, які можуть призвести до інвалідизації та летальності. Досягнення контролю над захворюванням залишається важливою проблемою охорони здоров'я. Відповідно до результатів обстеження 8000 пацієнтів Європейського регіону, близько 45 % мали неконтрольовану астму (за даними Price D. at all 2014) . Рекомендації (GINA) 2019 р., зміни в яких є найбільш фундаментальними за останні 30 років, засвідчують актуальність проблеми контролю над захворюванням. Основна увага направлена на зниження ризику важких загострень і досягнення контролю симптомів БА шляхом застосування базової терапії, пошуку модифікуючих факторів ризику і терапії супутніх захворювань. Одним із чинників, який погіршує перебіг БА у дітей, на думку багатьох фахівців, може бути залізодефіцитний стан. Питання синтропії БА і дефіциту заліза у дітей залишається важливою та не вивченою донині проблемою медичної спільноти як у всьому світі, так і в Україні.

Для досягнення мети нами було комплексно обстежено 227 дітей, хворих на БА. Дослідження розпочинали після надання інформованої згоди пацієнта та його батьків на участь у дослідженні відповідно до положень конвенції ООН про права дитини з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації. В основі наукової роботи лежало два етапи дослідження: ретроспективний – 83 пацієнти та проспективний етап, який включав 144 пацієнти, хворих на БА, вік обстежених дітей був від 6 до 17 років. За показниками обміну заліза діти проспективної групи були розподілені наступним чином: діти, хворі на БА із нормальним вмістом заліза ($n = 57$), діти, хворі на БА із дефіцитом заліза без анемії (латентний дефіцит заліза ($n = 70$)) та діти, хворі на БА, із залізодефіцитною анемією ($n = 17$). Результати порівнювали із результатами обстеження дітей контрольної групи, до якої увійшло 40 практично здорових дітей. Групи були репрезентативними за віком та статтю.

В результаті комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, проведеного статистичного аналізу результатів дослідження, нами уточнені фактори ризику розвитку загострень БА у дітей.

Встановлено, що пацієнтів вікової групи 6-11 років було у 2,38 разів більше, у порівнянні із дітьми, хворими на БА, 12-17 років. Нами було виявлено, що БА легкого та середнього ступеня тяжкості реєструвалась достовірно частіше ($p \leq 0,01$) у пацієнтів віком 6-11 років, ніж в групі дітей 12-17 років. Обстежені діти були розподілені відповідно до форми БА на три групи: алергічну, яка включила ІgЕ-залежну ($31,70 \pm 2,99$) %, ІgЕ-незалежну ($28,62 \pm 3,28$) %, та змішану ($39,65 \pm 3,44$) %. Як у хлопчиків, так і у дівчаток вони зустрічались з однаковою частотою, хоча і було виявлено, що кількість, хворих на БА, хлопчиків в чотири рази була більшою за кількість дівчаток. При частково контрольованому перебігу у обстежених пацієнтів частіше відмічались загострення БА середнього ступеня тяжкості ($55,50 \pm 7,02$) %. У дітей без достатнього контролю перебігу БА загострення носили тяжкий

характер у $(64,35 \pm 5,55)$ % випадків. Визначено, що тяжкі загострення достовірно частіше виникали у дітей із БА, які мали змішану етіологію захворювання $(50,00 \pm 5,73)$ %, а легкі загострення достовірно частіше виникали у дітей із неатопічним варіантом БА $(51,43 \pm 8,44)$ %.

У 60,42 % дітей, хворих на бронхіальну астму, спостерігається дефіцит заліза, що супроводжується зниженням вмісту сироваткового заліза, рівня феритину, коефіцієнту насичення трансферину залізом, зростанням латентної і загальної залізо зв'язуючих здатностей сироватки та відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину. Серед цих пацієнтів дефіцит заліза без анемії реєструвався у 80,45 % дітей.

Розподіл дітей із різним вмістом заліза сироватки крові за тяжкістю БА показав, що на тлі нормального вмісту заліза та дефіциту заліза без анемії персистуюча тяжка БА виявлялась вдвічі рідше, ніж персистуюча легка та середньотяжка, окрім того, тяжкий перебіг захворювання на тлі дефіциту заліза траплявся в чотири рази частіше по відношенню до дітей із легкою та середньотяжкою БА.

У дітей, хворих на БА, рівні контролю над захворюванням знаходились у взаємозв'язку із ступенем дефіциту заліза. Так у хворих із дефіцитом заліза без анемії неконтрольований перебіг БА зустрічався в 4,8 рази частіше по відношенню до групи хворих із нормальним вмістом заліза. Окрім того, рівні сироваткового заліза були на 24,8 % нижчими, коефіцієнт насичення трансферину залізом на 17,5 % нижчим, а рівні розчинних рецепторів трансферину на 46 % та відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину достовірно ($p < 0,05$) на 59 % підвищеними у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом по відношенню до групи із контрольованою БА.

Серед усіх еритроцитарних індексів найбільш істотне значення мав індекс MCV (Mean Cell Volume) - середній об'єм еритроцита, який достовірно ($p < 0,01$) зменшувався у дітей, хворих на БА, на 15,3 %, в порівнянні з практично здоровими дітьми. У пацієнтів із персистуючим

тяжким перебігом БА мікроцитоз відмічався втричі частіше, ніж у дітей, хворих на БА, із легким та середньотяжким перебігом захворювання. Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу спостерігався в 2,07 рази частіше відносно до групи хворих із контрольованим перебігом. У дітей, хворих на БА, встановлено достовірне підвищення ризику розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання у дітей, в яких наявний мікроцитоз у 1,083 та 1,345 разів відповідно ((OR = 1,083; 95 % CI 1,054 – 1,376), (OR = 1,345; 95 % CI 1,241 – 2,822)). Нами також встановлено зростання ризику розвитку неконтрольованої БА в 1,295 разів у дітей з виявленим мікроцитозом (OR = 1,295; 95 % CI 1,025 – 3,194).

При оцінці ризику розвитку різних ступенів обструкції дихальних шляхів у співставленні із вмістом заліза сироватки крові нами встановлено значне зростання шансів щодо розвитку обструкції II та III ступеня тяжкості у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,9 та у 1,04 рази відповідно. В той час, як у дітей з відсутністю дефіциту заліза достовірно зростали шанси на розвиток обструкції дихальних шляхів I ступеня тяжкості в 1,5 рази. Методом логістичної регресії нами було доведено, що у дітей, хворих на БА, при наявності дефіциту заліза в організмі існує достовірна можливість втратити контроль над захворюванням.

Наукова новизна отриманих результатів. Нами були вперше отримані нові дані щодо підвищення ефективності прогнозування тяжкості перебігу і можливості контролю БА у дітей на основі визначення ролі окремих показників еритроцитарних індексів та показників обміну заліза.

Уточнення форми захворювання у пацієнтів різних вікових груп, що показало переважання в 1,5-2 рази змішаної етіології захворювання у пацієнтів віком 6-11 років, а атопічний варіант алергічної БА спостерігався частіше в 2,7 рази у пацієнтів групи 12-17 років.

Доведено, що коефіцієнт насичення трансферину залізом, був нижчим на 30,8 % у дітей, хворих на БА, у порівнянні із здоровими дітьми.

Показники сироваткового заліза та рівні феритину в 1,6 рази та 1,4 рази відповідно були нижчими у дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом у порівнянні із легким перебігом захворювання.

Дослідження встановило, що персистуючий тяжкий перебіг БА на тлі дефіциту заліза спостерігався в чотири рази частіше у порівнянні з дітьми, хворими на БА, із персистуючим легким та середньотяжким перебігом. У дітей, хворих на БА, рівні контролю захворювання залежали від ступеню дефіциту заліза. Так, у пацієнтів із дефіцитом заліза без анемії неконтрольований перебіг БА спостерігався в 4,8 рази частіше у порівнянні з дітьми, які мали нормальний вміст заліза. У пацієнтів із дефіцитом заліза в 100 % випадків спостерігався неконтрольований перебіг. Виявлено, що всі обстежені діти, хворі на БА, мали нижчі показники середнього об'єму еритроцитів порівняно з групою контролю. Мікроцитоз спостерігався при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше, ніж нормоцитоз у порівнянні щодо групи із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

Проведене дослідження показало, що показники синдрому запальної відповіді у дітей, хворих на БА, корелюють від вмісту заліза в сироватці крові: встановлена наявність помірного негативного взаємозв'язку між вмістом заліза та рівнями С-реактивного протеїну; значного негативного зв'язку між вмістом заліза та рівнями інтерлейкіну-6.

Також було встановлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники функції зовнішнього дихання: форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), Індексу Тіффно, пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШВ) в групі з дефіцитом заліза у порівнянні із нормальним вмістом заліза та дефіцитом заліза без анемії. Відповідно до отриманих даних, показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА, мають зв'язок із ступенем обструкції дихальних шляхів, а саме коефіцієнт насичення трансферину залізом та рівень феритину були достовірно нижчі в групі дітей із показником об'єму форсованого видиху за 1

секунду менше 50 %.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження отримані дані про негативний вплив дефіциту заліза на розвиток, ступінь тяжкості та рівень контролю бронхіальної астми у дітей. Встановлено також діагностичне значення рівнів сироваткового заліза, загальної та латентної залізовв'язуючої здатності сироватки, рівня насичення трансферину залізом, феритину, розчинних рецепторів трансферину, відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину у прогресуванні перебігу БА у дітей та їх вплив на функцію зовнішнього дихання.

Доцільність визначення показників ферокінетики при БА дасть можливість спрогнозувати підвищений ризик розвитку персистуючого тяжкого перебігу захворювання, неможливості досягнення контролю та загострення БА із різними ступенями обструкції дихальних шляхів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, дефіцит заліза, залізовмісні білки сироватки крові, еритроцитарні індекси.

Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Дудник В. М., Жмурчук В. М. Зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук // Перинатология и педиатрия. – 2018. – №. 4. – С. 74-77. *(Особистий внесок – провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання статті).*

2. Дудник В. М., Жмурчук В. М. Оцінка рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показників функції зовнішнього дихання/ В. М. Дудник, В. М. Жмурчук // Український журнал перинатологія і педіатрія. – 2019. – №. 3. – С. 15-19. *(Особистий внесок – провів визначення показників функції*

зовнішнього дихання та аналіз результатів дослідження, написання статті).

3. Dudnyk V., Zhmurchuk V. Comparison of indices of ferrokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 10. – С. 189-196. *(Особистий внесок – провів збір та обробку матеріалів дослідження, узагальнення матеріалу, написання статті).*

4. Дудник В. М., Жмурчук В. М. Оцінка ризиків і шансів розвитку дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, як предикторів тяжкості перебігу і контролю захворювання / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук // Проблеми клінічної педіатрії. – 2019. – №. 2. – С. 37-42. *(Особистий внесок – провів збір, аналіз та обробку результатів дослідження, написання тексту статті).*

5. Жмурчук В. М. Клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей Вінниччини залежно від віку та рівня контролю захворювання / В. М. Жмурчук // Вісник «ВНМУ» – 2019. – № 2. (Т. 23) – С. 300-303.

6. Дудник В. М., Жмурчук В. М., Хромих К. В. Обмін заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук, К. В. Хромих // Сучасна педіатрія. Україна. – 2019. – №. 7 (103). – С. 29-32. *(Особистий внесок – провів збір, аналіз та обробку результатів дослідження, написання тексту).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

7. Дудник В.М., Жмурчук В. М. Оцінка показників обміну заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної XVI «Науково- практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку- 2019» (18–19 квітня 2019 р., м.Вінниця.). – С. 435-436. *(Особистий внесок – провів забір біологічного матеріалу та опрацював результати показників обміну заліза, написання тез).*

8. Дудник В.М., Жмурчук В. М., Шаламай М. О. Оцінка змін показників залізокомплексу у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня важкості захворювання / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук, М. О. Шаламай // Матеріали XIII Конгресу педіатрів України (9-11 жовтня 2018 року, Київ)// Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2018. - Том12 (№ 3). – С. 28. *(Особистий внесок – провів збір та обробку матеріалів дослідження, аналіз результатів, написання тез).*

9. Дудник В.М., Жмурчук В. М. Оцінка змін морфометричних показників еритроцитів при бронхіальній астмі у дітей в залежності від тяжкості перебігу захворювання / В. М. Дудник, В. М. Жмурчук //Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2018». Вінниця. – С. 264-266. *(Особистий внесок – провів аналіз матеріалів дослідження, узагальнення матеріалу, написання тез).*

10. Жмурчук В. М. Морфометрична характеристика показників червоної крові при бронхіальній астмі у дітей в залежності від тяжкості перебігу захворювання / В. М. Жмурчук // Матеріали III науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25- річчю Національної академії медичних наук України. Харків 2018. – С. 16-17.

11. Жмурчук В. М. Ризики та шанси розвитку дефіциту заліза як предикторів тяжкості перебігу і контролю бронхіальної астми у дітей / В. М. Жмурчук // Збірник тез наукових робіт «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», (15-16 квітня 2019 р. м. Одеса). – С. 25-29.