

УДК 616.155.194.8:615.273.52
DOI 10.24144/1998-6475.2019.44.37-42

ОЦІНКА РИЗИКІВ І ШАНСІВ РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЯК ПРЕДИКТОРІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ І КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Дудник В.М., Жмурчук В.

Вінницький медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, м. Вінниця

Резюме. *Вступ.* Прогнозування перебігу БА у дітей та застосування нових методик, які дозволять попередити загострення і контролювати захворювання, є актуальним завданням для лікарів усього світу. Саме з цієї причини важливим було визначення можливої ролі окремих показників еритроцитарних індексів та обміну заліза у прогнозуванні тяжкості перебігу і можливості контролю БА.

Мета дослідження. Провести оцінку ризиків та шансів розвитку дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, як предикторів тяжкості перебігу і можливості контролю захворювання.

Матеріали та методи. Відповідно до поставленої мети нами обстежено 227 дітей віком від 6 до 17 років, хворих на БА. Середній вік обстежених хворих склав $(9,87 \pm 0,22)$ років. Оцінку контролю бронхіальної астми (БА) проводили з використанням АСТ – тест (Астма Контроль Тест, Quality Metric Incorporated, 2002

Результати досліджень. Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу БА у дітей із наявним мікроцитозом 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)). Крім того, у дітей з нормоцитозом шанс розвитку персистуючого легкого ступеня БА достовірно зростає ($OR = 1,444$; 95% CI 1,077 – 3,616). Рівень контролю перебігу БА також залежав від вмісту заліза в сироватці крові. У дітей з рівнем розчинних рецепторів трансферину вище 5,0 мг/л зростали ризики розвитку серйозного ступеня обструкції дихальних шляхів.

Висновки. Низький рівень заліза сироватки крові та зниження еритроцитарних індексів є предиктором тяжкості і контролю БА у дітей. Ризик розвитку неконтрольованої БА зростає в 1,3 разу у дітей з виявленим мікроцитозом. Порівняно із цим у дітей, хворих на БА, з нормальними розмірами еритроцитів шанси контрольованого перебігу захворювання зростали в 1,232 разу. У дітей, хворих на БА, з дефіцитом сироваткового заліза достовірно знижувались шанси контрольованого перебігу захворювання у порівнянні із пацієнтами з нормальним вмістом заліза в сироватці крові в 1,472 разу.

Встановлено, що у дітей, хворих на БА з відсутністю дефіциту заліза, достовірно зростали шанси на розвиток повторної обструкції дихальних шляхів у 1,540 разу ($OR = 1,540$; 95% CI 1,064 – 3,664).

Ключові слова: бронхіальна астма, дефіцит заліза, перебіг, діти

Assessment of risk and chance of development of iron deficit in the children with Bronchial Asthma as Predictors of the Severity of the Course and Disease Control

Dudnyk V. M., Zhmurchuk V.

Abstract. *Introduction.* The Course predicting of Bronchial asthma in the children and the use of new techniques which will prevent exacerbation and disease control of is an urgent task for doctors around the world. For this reason, it was important to determine the possible role of individual indicators of erythrocyte indices and the exchange of iron in predicting the severity of the course and the control ability asthma.

The aim of the study. To evaluate the risks and chances of developing iron deficiency in children with Bronchial asthma as predictors of the severity of the disease and the control ability of disease.

Materials and methods. We examined 227 children aged 6 to 17 years with BA. In accordance with our goal. The average age of the examined patients was $(9,87 \pm 0,22)$ years. Assessment of Bronchial asthma control was performed using the AST test (Asthma Control Test, Quality Metric Incorporated, 2002.

Results. A significant increase in the risk of developing persistent moderate and severe AD in children with microcytosis was found to be 1,083 and 1,345-fold, respectively ($BA = 1,083$; 95% CI 1,054 - 1,376), ($OR = 1,345$;



95% CI 1,241 - 2,822). The chance of developing persistent mild BA was significantly increased (OR = 1,444; 95% CI 1,077 - 3,616), in addition in children with normocytosis, The level of course control of BA also depended from the content of iron in the serum. Children with soluble transferrin receptor levels above 5.0 mg / l were at increased the risk for severe airway obstruction.

Conclusions. Low serum iron levels and decreased erythrocyte indices are predictors of BA severity and control in the children. The risk of developing uncontrolled BA increases on 1.3 times in children with detected microcytosis. In comparison, in children with BA with normal sizes of erythrocytes the chances of a controlled course of the disease increased in 1.232 times. Children with BA with serum iron deficiency significantly decreased the chances of a controlled course of the disease compared with patients with normal serum iron content in 1,472 times.

It was found that the chances of developing re-obstruction of the respiratory tract in 1.540 times (OR = 1.540; 95% CI 1.064 - 3.664) were significantly increased in children with BA with no iron deficiency.

Key words bronchial asthma, iron deficiency, course, children

Вступ

Бронхіальна астма є хронічним мультифакторним захворюванням, в основі якого лежить складна взаємодія генетичних чинників та факторів навколишнього середовища, різноманітні імунні та нейрогенні ланки специфічної та неспецифічної відповіді на тригери. [1, 3].

Прогнозування перебігу БА у дітей та застосування нових методик, які дозволять попередити загострення і контролювати захворювання, є актуальним завданням для лікарів усього світу. Сьогодні існують роботи щодо пошуку предикторів вираженості запального процесу при БА, які показують, що рівень еозинофілів в індукованому мокротинні та концентрація оксиду азоту в повітрі, яке видихається, а також сироватковий рівень периостину можуть бути неінвазивними біомаркерами інтенсивності запалення [5].

Але остаточно не з'ясовано, які фактори впливають на перехід від гострого запалення до прогресування хвороби та подальшого ремоделювання дихальних шляхів. Розуміння цих механізмів могло б стати дуже важливим внеском у створення більш ефективного лікування в майбутньому [2, 4].

Саме з цієї причини важливим було визначення можливої ролі окремих показників еритроцитарних індексів та обміну заліза у прогнозуванні тяжкості перебігу і можливості контролю БА.

Мета дослідження

Провести оцінку ризиків та шансів розвитку дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, як предикторів тяжкості перебігу і можливості контролю захворювання.

Матеріали та методи

Відповідно до поставленої мети нами обстежено 227 дітей віком від 6 до 17 років, хво-

рих на БА. Середній вік обстежених хворих склав $(9,87 \pm 0,22)$ років. Діагноз БА був встановлений відповідно до МКХ 10 перегляду та наказу МОЗ України по бронхіальній астмі у дітей № 868 від 08.10.2013 р. із рекомендаціями «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (GINA, 2018). Оцінку контролю бронхіальної астми проводили з використанням АСТ – тест (Астма Контроль Тест, Quality Metric Incorporated, 2002).

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням положень з конвенції ООН про права дитини. Матеріали дослідження не заперечують Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнято Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.).

При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість гемоглобіну за Салі, проводили підрахунок еритроцитів (Er), досліджували їх морфологію, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) за Панченковим. При ЗДА в аналізах периферичної крові ще до зниження показників гемоглобіну і числа еритроцитів являються ознаки анізоцитозу (які виявляються морфологічно або реєструються по збільшенню RDW (redcell distribution width) - показника ширини розподілу еритроцитів понад 14,5%) за рахунок мікроцитозу (зниження показника MCV (mean cell volume) - середнього об'єму еритроцитів менше 80 фл). Потім виявляється зниження показника MCH (mean cell hemoglobin) - середнього вмісту гемоглобіну - менше 27 пг). Аналіз морфометричних параметрів червоних клітин периферійної крові (MCV, MCH, MCHC, RBC, RDW, НСТ- (гематокрит) проводили за допомогою гематологічного аналізатора Gobas Micros 18. Морфологічне дослідження лейкоцитів з під-

рахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів, проводилися загальновизнаними методами. Результати гемограм хворих на БА порівнювали з результатами дослідження показників периферичної крові у 40 практично здорових дітей того ж віку.

Кількість заліза в сироватці крові визначали колориметричним методом за реакцією з ферозином з використанням набору реактивів «Железо» (REF № HP012.01, ТОВ-НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Загальну залізов'язуючу здатність (ЗЗЗЗ) визначають після насичення трансферину сироватки іонами Fe^{3+} за допомогою ферозину. Для насичення трансферину сироватку обробляють надлишковою кількістю іонів Fe^{3+} , від незв'язаних іонів заліза розчин звільняють за допомогою іонів магнію. Концентрацію заліза в насиченій сироватці визначають за реакцією з ферозином. Латентну залізов'язуючу здатність (ЛЗЗЗ) або ненасичену залізов'язуючу здатність (НЗЗЗ) визначають як різницю між ЗЗЗЗ та рівнем заліза у сироватці крові ($ЛЗЗЗ = ЗЗЗЗ - ЗС$). Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) визначали за формулою: $КНТ = ЗС * 100 / ЗЗЗЗ \%$. Визначення рівня ферритину в сироватці крові проводили імуноферментним методом (ELISA) за набором "Ferritin"

(ORGENTEC Diagnostika, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням стандартного набору "Human sTfR ELISA" (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Розраховували індекс sTfR /log Феритин – латентний дефіцит заліза). Функцію зовнішнього дихання досліджували методом спірографії на апараті Spirolab III. Тип порушень зовнішнього дихання оцінювали на підставі показників життєвої ємності легень (ЖЄЛ), форсованої ЖЄЛ (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ1) та індекса Тіфно (IT).

Результати досліджень

Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу БА у дітей із наявним мікроцитозом у 1.083 та 1.345 разу відповідно ((OR = 1,083; 95% CI 1,054 – 1,376), (OR = 1,345; 95% CI 1,241 – 2,822)). Крім того, у дітей з нормоцитозом шанс розвитку персистуючого легкого ступеня БА достовірно зростав (OR = 1,444; 95% CI 1,077 – 3,616).

Таблиця 1

Оцінка шансів розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми, залежно від об'єму еритроцитів у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь тяжкості БА	Мікроцитоз		Нормоцитоз	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Персистуюча легка	0.931	0.779 – 1.113	1.444	1.077 – 3.616
Персистуюча середньотяжка	1.083	1.054 – 1.376	0.963	0.320 – 2.897
Персистуюча тяжка	1.345	1.241 – 2.822	1.009	0.784 – 1.298

Визначено зростання ризику розвитку неконтрольованої БА в 1.295 разу у дітей з виявленим мікроцитозом (OR=1,295; 95% CI 1,025 – 3,194). Разом із тим, у дітей з нормальними розмірами еритроцитів, шанси контролюваного перебігу захворювання зростали в 1.232 разу (OR=1,232; 95% CI 1,191 – 2,570).

Встановлено достовірний сильний прямий (позитивний) кореляційний зв'язок між ступенем тяжкості БА і об'ємом еритроцитів

($r_{xy} = 0,810$ ($p = 0,020$)), та прямий (позитивний) кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем контролю БА та об'ємом еритроцитів ($r_{xy} = 0,576$ ($p = 0,047$)).

При оцінці ризику розвитку БА різних ступенів тяжкості залежно від вмісту заліза у сироватці крові визначено значне зростання шансів що до розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого ступеня БА у дітей з вмістом заліза в крові мен-



ше 10 мкмоль/л у 1,537 (OR=1,537; 95% CI 1,061 – 3,106) та у 2,375 (OR=2,375; 95% CI 1,870 – 6,482) рази відповідно. У той час, як у дітей із відсутністю дефіциту заліза зрос-

тали шанси на персистуючий легкий перебіг БА в 1,916 разу (OR=1,916; 95% CI 1,696 – 5,271).

Таблиця 2

Оцінка шансів розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми, залежно від рівня сироваткового заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь тяжкості БА	Нормальний вміст заліза у сироватці крові		Вміст заліза у сироватці крові менше 10 мкмоль/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Персистуюча легка	1.916	1.696 – 5.271	0.730	0.523 – 1.018
Персистуюча середньотяжка	1.733	0.871 – 3.451	1.537	1.061 – 3.106
Персистуюча тяжка	0.802	0.584 – 1.103	2.375	1.870 – 6.482

Рівень контролю перебігу БА також залежав від вмісту заліза в сироватці крові. Так, ризики неконтрольованого перебігу БА зростали в 7,852 разу у дітей з наявним дефіцитом заліза (менше 10 мкмоль/л) (OR=7,852; 95% CI 3,050 – 20,213). У дітей з дефіцитом сироваткового заліза достовірно знижувались

шанси контрольованого перебігу БА в 1,472 разу (OR=0,528; 95% CI 0,414 – 0,673), а у дітей з нормальним вмістом заліза в сироватці крові шанси на високий рівень контролю перебігу БА зростали в 4,146 разу (OR=4,146; 95% CI 1,923 – 8,938).

Таблиця 3

Оцінка шансів розвитку бронхіальної астми різного рівня контролю, залежно від рівня сироваткового заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Рівень контролю БА	Нормальний вміст заліза у сироватці крові		Вміст заліза у сироватці крові менше 10 мкмоль/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Контрольована	4.146	1.923 – 8.938	0.528	0.414 – 0.673
Неконтрольована	1.358	0.918 – 2.018	7.852	3.050 – 20.213

Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % у дітей, в яких наявний мікроцитоз у 1,141 та 1,112 разу відповідно ((OR = 1,141; 95% CI 1,072 – 2,757) (OR = 1,112; 95% CI 1,048 – 2,255)). Крім того, у дітей з нормоцитозом шанс розвитку легкої обструкції дихальних шляхів (більше 80 %) достовірно зростав (OR = 1,035; 95% CI 1,007 – 1,389).

При оцінці ризику розвитку різних ступенів обструкції дихальних шляхів залежно

від вмісту заліза у сироватці крові встановлено значне зростання шансів що до розвитку обструкції 50 – 65 % та менше 50 % тяжкості у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,964 (OR = 1,964; 95% CI 1,565 – 6,828) та у 1,044 (OR = 1,044; 95% CI 1,002 – 1,414) разу відповідно. В той час, як у дітей з відсутністю дефіциту заліза достовірно зростали шанси на розвиток обструкції дихальних шляхів 65 – 80 % та вище 80 % в 1,112 разу (OR = 1,112; 95% CI 1,001 – 2,147) та в 1,540 разу (OR = 1,540; 95% CI 1,064 – 3,664) відповідно.

Таблиця 4

Оцінка шансів розвитку обструкції дихальних шляхів різного ступеня залежно від рівня сироваткового заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь обструкції дихальних шляхів	Нормальний вміст заліза у сироватці крові		Вміст заліза у сироватці крові менше 10 мкмоль/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Більше 80 %	1.540	1.064 – 3.664	0.991	0.548 – 1.377
65 – 80 %	1.112	1.001 – 2.147	0.784	0.532 – 1.155
50 – 65 %	0.579	0.339 – 0.902	1.964	1.565 – 6.828
Менше 50 %	1.292	0.845 – 1.557	1.044	1.002 – 1.414

Встановлено достовірне зростання ризику розвитку обструкції дихальних шляхів менше 50 % у дітей, в яких простежується зниження КНТ у 1.867 разу (OR = 1,867; 95% CI 1,794 – 4,389). Також у дітей зі зниженим рівнем ферритину шанс розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % достовірно зростає у 1.3 разу та 1.27 разу відповідно ((OR=1,330; 95% CI 1,1,050 – 3,537), (OR=1,274; 95% CI 1,055 – 2,918)).

У дітей із рівнем розчинних рецепторів трансферину вище 5,0 мг/л зростали ризики розвитку серйозного ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, у 1.565 разу зростали шанси обструкції 50-65 % (OR=1,565; 95% CI 1,467 – 3,192), та менше 50% зростали в 2.364 рази (OR=2,364; 95% CI 1,876 – 6,607). Схожа тенденція відмічається зі зростанням розчинних рецепторів трансферину/феритину, а саме підвищення його рівня вище 1,5 спричиняє достовірне зростання ризиків виникнення серйозного ступеня обструкції дихальних шляхів. У 1.616 разу зростають ризики розвитку обструкції рівня 50-65 % (OR=1,616;

95% CI 1,092 – 3,299), та в 2.193 разу на розвиток обструкції менше 50 % (OR=2,193; 95% CI 1,941 – 5,113).

Висновки

Низький рівень заліза сироватки крові та зниження еритроцитарних індексів є предиктором тяжкості і контролю БА у дітей. Ризик розвитку неконтрольованої БА зростає в 1.3 разу у дітей із виявленим мікроцитозом. Порівняно із цим у дітей, хворих на БА, з нормальними розмірами еритроцитів шанси контрольованого перебігу захворювання зростає в 1.232 разу. У дітей, хворих на БА, з дефіцитом сироваткового заліза достовірно знижувались шанси контрольованого перебігу захворювання у порівнянні із пацієнтами з нормальним вмістом заліза в сироватці крові в 1.472 разу.

Встановлено, що у дітей, хворих на БА з відсутністю дефіциту заліза, достовірно зростає шанс на розвиток повторної обструкції дихальних шляхів у 1.540 разу (OR=1,540; 95% CI 1,064 – 3,664).

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига Н. В., & Волошин, С. Б. (2016). Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. Современная педиатрия, (2), 100-104.
2. Ярошук Л. Б. (2015). Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. Астма та алергія, (2), 47-52.
3. Чумаченко Н. Г. (2016). Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей (огляд літератури). Перинатология и педиатрия, (3), 127.
4. Чернышева О. Е. (2014). Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. Здоровье ребенка, (5 (56)).
5. Толох О. С. (2015). Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 7 (86), 17-26.

**REFERENCES**

1. Banadyha, N. V., & Voloshyn, S. B. (2016). Henetychni markery, shcho vyznachayut' vynyknennya ta perebih bronkhial'noyi astmy u ditey. *Sovremennaya pedyatryya*, (2), 100-104.
2. Yaroshchuk, L. B. (2015). Mozhlyvosti prohnouzuvannya ta faktory ryzyku tyazhkoho perebihu bronkhial'noyi astmy u ditey. *Astma ta alerhiya*, (2), 47-52.
3. Chumachenko, N. H. (2016). Rol' ekolohichnykh ta henetychnykh chynnykiv u formuvanni bronkhial'noyi astmy v ditey (ohlyad literatury). *Pernatolohyya y pedyatryya*, (3), 127.
4. Chernysheva, O. E. (2014). Sovremennye predstavlenyya o patoheneze bronkhyal'noy astmy u detey. *Zdorov'e rebenka*, (5 (56)).
5. Tolokh, O. S. (2015). Heterohennist' bronkhial'noyi astmy ta vybir terapevtychnoyi taktyky. *Klinichna imunolohiya. Aleholohiya. Infektolohiya*. 7 (86), 17-26.

Отримано 20.06.2019 р.