

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Жмурчук Василь Миколайович

УДК: 616.248-053.2:616.155.194.8

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА
ПРОГНОЗ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ НА ФОНІ ДЕФІЦИТУ
ЗАЛІЗА

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 Жмурчук В. М.

Науковий керівник: Дудник Вероніка Михайлівна, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2019

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. et al 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 IgE-залежну ($31,70 \pm 2,99$) %, IgE-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 залізовв'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 залізов'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.

ANNOTATION

Zhmurchuk VM. Clinical and pathogenetic features and prognosis of asthma in children on the background of iron deficiency. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 Medicine - Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, 2019.

The aim of the study was to determine the clinical and pathogenic features and prognosis of asthma in children on the background of iron deficiency on the basis of new scientific data on the pathogenic role of iron-containing serum proteins and erythrocyte indexes.

According to The Global Asthma Report 2018, asthma is a chronic disease of high medical and social significance due to the deterioration of the quality of life of sick children, economic costs, complications that can lead to disability and mortality. Achieving disease control remains an important health issue. According to a survey of 8,000 patients in the European region, about 45% had uncontrolled asthma (according to Price D. et al 2014). The recommendations (GINA) of 2019, the changes in which are the most fundamental for the last 30 years, attentional on the urgency of the disease control. The main focus is on reducing the risk of severe exacerbations and achieving control of asthma symptoms through the use of basic therapy, the search for modifying risk factors and treatment of comorbidities. One of the factors that worsens the course of asthma in children, according to many experts, may be iron deficiency. The issue of asthma and iron deficiency syndrome in children remains an important and unexplored problem of the medical community around the world and in Ukraine too.

To achieve this goal, we comprehensively examined 227 children with asthma. The study was initiated after informed consent of the patient and his parents to participate in the study in accordance with the provisions of the UN Convention on the Rights of the Child in compliance with basic bioethical standards and the requirements of the Declaration of Helsinki. The scientific work was based on two stages of the study: retrospective - 83 patients and prospective stage, which included 144 patients with asthma, the age of the examined children ranged from 6 to 17 years. According to the indicators of iron metabolism, children of the prospective group were divided into subgroups: children with asthma with normal iron content ($n = 57$), children with asthma with iron deficiency without anemia (latent iron deficiency ($n = 70$)) and children patients with asthma, with iron deficiency anemia ($n = 17$). The results were compared with the results of the survey of children in the control group, which included 40 healthy children. The groups were representative in terms of age and gender.

We specified the risk factors for the development of exacerbations of asthma in children as a result of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, also statistical analysis.

Patients aged 6 to 11 years were more than children with asthma aged 12 to 17 years in 2,38 times. We have shown that mild and moderate severity persistent course of asthma was significantly more frequent ($p \leq 0,01$) in patients aged 6-11 years than children 12-17 years. The examined children were divided into three groups according to the form of asthma: allergic, which included IgE-dependent ($31,70 \pm 2,99\%$), IgE-independent ($28,62 \pm 3,28\%$), and mixed ($39,65 \pm 3,44\%$). They were equally common in both boys and girls, although it was found that the number of boys with asthma was more than girls in four times. Mild exacerbations of asthma ($63,27 \pm 19,24\%$) were more frequently observed in the controlled course, and in the case of partially controlled exacerbations of moderate severity ($55,50 \pm 7,02\%$). In children without adequate control of asthma exacerbations were severe in $64,35 \pm 5,55\%$ of cases. Severe exacerbations were found to be significantly more frequent in patients with mixed asthma ($50,00 \pm 5,74\%$) and mild exacerbations in patients with non-atopic asthma ($51,43 \pm 8,45\%$).

Iron deficiency is observed in 60,42% of children with asthma, accompanied by a decrease in serum iron, ferritin levels, iron transferrin saturation, increased latent and total serum iron binding capacity, and the ratio of soluble transferrin receptors to ferritin. Among these patients, iron deficiency without anemia was registered in 80,45% of children.

The distribution of children with different serum iron content by severity of asthma showed that against the background of normal iron content and iron deficiency without anemia, persistent severe asthma was twice as rare as persistent mild and moderate asthma, in addition, severe iron deficiency occurred in the background of iron deficiency in 4 times more often in relation to children with mild and moderate asthma.

In children with asthma, levels of disease control were correlated with the degree of iron deficiency. Thus, in patients with iron deficiency without anemia,

the uncontrolled course of asthma was 4,8 times more common in relation to the group of patients with normal iron content. In addition, serum iron levels were 24,8% lower, transferrin iron saturation ratio was 17,5% lower, soluble transferrin receptor levels were 46% lower, and the ratio of soluble transferrin receptors to ferritin was significantly ($p < 0,05$) 59 % elevated in children with asthma, with uncontrolled course in relation to the group with controlled asthma.

Among all erythrocyte indices, the MCV (Mean Cell Volume) index was the most significant - the average erythrocyte volume, which significantly ($p < 0,01$) decreased in children with asthma by 15,3%, compared with almost healthy children. In patients with persistent severe asthma, microcytosis was three times more common than in children with asthma, with mild to moderate disease. According to the levels of asthma control, microcytosis in the uncontrolled course was observed 2,07 times more often compared to the group of patients with the controlled course. In children with asthma, a significant increase in the risk of persistent moderate and severe disease in children with microcytosis in 1,083 and 1,345 times, respectively (OR = 1,083; 95% CI 1,054 – 1,376), (OR = 1,345; 95% CI 1,241 – 2,822)). We also found an increase in the risk of developing uncontrolled asthma by 1,295 times in children with microcytosis (OR = 1,295; 95% CI 1,025 - 3,194).

When assessing the risk of developing various degrees of airway obstruction in comparison with serum iron, we found a significant increase in the chances of developing obstruction of II and III degree in children with blood iron less than 10 $\mu\text{mol} / \text{l}$ in 1,9 and 1,04 times respectively. While children with iron deficiency significantly increased the chances of developing airway obstruction of the first degree of severity by 1,5 times. We proved by the method of logistic regression that in children with asthma, in the presence of iron deficiency in the body there is a reliable opportunity to lose control of the disease.

Scientific novelty. New data have been obtained for the first time to improve the effectiveness of predicting the severity of the course and the ability to

control asthma in children on the basis of determining the role of individual indicators of erythrocyte indexes and indexes of iron metabolism.

Specified etiology of the disease in patients of different age groups, which showed a predominance of 1,5-2 times the mixed etiology of the disease in patients aged 6-11 years, and atopic variant of asthma more often than in patients 12-17 years in 2,7 times.

Transferrin iron saturation factor was lower by 30,8 % in children with asthma compared to healthy children. Serum iron and ferritin levels were 1,6 and 1,4 times lower in children with persistent severe asthma comparing with patients with persistent mild disease.

The study found that persistent asthma with severe iron deficiency was four times more likely to occur with children with persistent mild and moderate illness. In children with asthma, the levels of disease control depended on the degree of iron deficiency. Thus, in patients with latent iron deficiency, the uncontrolled course of asthma found 4,8 times more frequent in relation to children with normal iron content. In patients with iron deficiency, an uncontrolled course observed in 100 % of cases. All the surveyed children with asthma found to have lower MCVs compared to the control group. Microcytosis found to be three times more frequent in persistent severe asthma than normocytosis in relation to the group with persistent mild and moderate disease.

A study has shown that the rates of inflammatory response syndrome in children with asthma depend on the serum iron content: thus, we found a moderate negative relationship between iron content and CRP levels; significant negative relationship between iron content and level of interleukin - 6.

We also found significantly ($p < 0,05$) lower rates of extrinsic respiratory function (FVC, FEV₁, Tiffno Index, PEF) in the group with iron deficiency relative to patients with normal iron content and its latent deficiency. According to the data obtained, the ferrokinetics in the examined children with asthma depend on the degree of airway obstruction, namely, the transferrin iron saturation rate and

ferritin level were significantly lower in the group of children with an FEV₁ less than 50 %.

The practical significance. As a result of the study, data on the negative impact of iron deficiency on the development, severity and level of control of asthma in children were obtained. Diagnostic values of serum iron levels, total and latent serum iron binding ability, serum transferrin saturation, ferritin, soluble transferrin receptors (sTrfR), ratios of STR to ferritin (sTrfR /log) in the progression of the course of asthma in the progression of the course of asthma and influence on respiratory function were established.

The feasibility of determining the indicators of ferrokinetics in asthma will allow to predict the increased risk of persistent severe disease, the inability to achieve control and exacerbation of asthma with different degrees of airway obstruction.

Key words: asthma, children, iron deficiency, serum iron-containing proteins, erythrocyte indexes.

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 збір*

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.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК	УМОВНИХ
СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ. ЗАЛІЗОВМІСНІ БІЛКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЕРИТРОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ ПРИ БА. (огляд літератури).....	25
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.....	43
2.1 Дизайн дослідження, матеріали та методи.....	43
2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	50
РОЗДІЛ 3 РІВЕНЬ ЗАЛІЗОВМІСНИХ БІЛКІВ, ЇХ РЕЦЕПТОРІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТА КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ.....	66
3.1 Рівень в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залізовмісних білків та їх рецепторів в залежності від періоду захворювання та ступеня контролю.....	67
3.2 Зміни еритроцитарних індексів в залежності від ступеня тяжкості, рівня контролю бронхіальної астми у дітей.....	75
РОЗДІЛ 4 ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ЗАЛІЗОВМІСНИХ БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЇХ РЕЦЕПТОРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БА.....	82

4.1 Взаємозв'язок між рівнем залізовмісних білків сироватки крові та їх рецепторів із біохімічними маркерами активності запального процесу при БА.....	83
4.2 Співставлення показників функції зовнішнього дихання і рівня залізовмісних білків та їх рецепторів.....	89
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ.....	106
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	141
ДОДАТОК А.....	157
ДОДАТОК Б.....	160
ДОДАТОК В.....	162

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧОК, СКОРОЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, ТЕРМІНІВ**

БА	– бронхіальна астма
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
ЖЕЛ	– життєва ємність легень
ЗДА	– залізодефіцитна анемія
ЗЗЗЗ	– загальна залізовв'язуюча здатність сироватки
ІГК	– інгаляційні глюкокортикоїди
КНТ	– коефіцієнт насичення трансферину залізом
ЛЗЗЗ	– латентна залізовв'язуюча здатність сироватки
МВЛ	– максимальна вентиляція легень
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПОШВ	– пікова об'ємна швидкість видиху
СРП	– С - реактивний протеїн
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗД	– функція зовнішнього дихання
С	– довірчий інтервал
GINA	– Глобальна Ініціатива щодо ведення бронхіальної астми
IgE	– імуноглобулін Е
ІЛ-6	– інтерлейкін - 6
МСН	– середній вміст гемоглобіну в еритроциті
МСНС	– середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах
МСV	– середній об'єм еритроцитів
OR	– відношення шансів
RDW	– ширина розподілу еритроцитів по об'єму
sTfR /log Феритин	– відношення розчинних трансферинових рецепторів до феритину
sTfR	– розчинні трансферинові рецептори
TNF-α	– туморонекротичний фактор-α

ВСТУП

Актуальність теми. Бронхіальна астма (БА) є поширеним хронічним респіраторним захворюванням, яке впливає на здоров'я і повсякденне життя близько 339 мільйонів дорослих і дітей, які страждають на це захворювання у всьому світі «The Global Asthma Report 2018» [134]. За даними «Global initiative for chronic obstructive lung disease» (2017), поширеність БА у дітей становить від 5 до 10%, а смертність складає 3,0:1 000 000 [135]. В Україні БА вважається найбільш частим хронічним захворюванням у дітей різного віку, та є медико-соціально значимою нозологією завдяки погіршенню якості життя, значним економічним витратам, ускладненням, які призводять до інвалідизації і летальності [5, 33, 35, 42]. Показники захворюваності на БА, які перевищують середньостатистичні результати по Україні в 3,5 рази, були зафіксовані в м. Києві, у Вінницькій, Харківській, Дніпропетровській та Запорізькій областях [5].

Так як БА є хронічним запальним захворюванням, всі пацієнти з даною нозологією мають ризик загострень незалежно від ступеня тяжкості захворювання, прихильності до лікування або рівня контролю БА [61, 125]. Більшість дослідників погоджуються з тим, що фактори навколишнього середовища відіграють важливу роль в розвитку та перебігу БА, оскільки генетична схильність, обтяжений спадковий анамнез не завжди дають змогу пояснити таке стрімке зростання частоти дитячої астми [48, 85, 93]. Одним із чинників, які погіршують перебіг БА у дітей може бути залізодефіцитний стан [89, 122, 126]. При цьому синтропія БА і дефіциту заліза залишається важливою проблемою для медичної спільноти всього світу, адже вивчення особливостей перебігу поєднаної патології різних систем організму дозволить зрозуміти механізми формування хвороби і дасть можливість розробити терапію, яка буде патогенетично обґрунтованою [97]. Дефіцит заліза у дітей вважається найпоширенішим харчовим розладом в світі, згідно

даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [139, 141].

Залізо є елементом, який входить в склад гемоглобіну, міоглобіну та ряду ферментів (наприклад, цитохромів, каталази, пероксидази); каталізує процеси транспорту електронів, окисно-відновні реакції [95]. Залізо зберігається головним чином у вигляді гемосидерину або агрегованого феритину, які знаходяться в ретикулоендотеліальних клітинах печінки, селезінки та кісткового мозку [54, 128]. Приблизно дві третини загального заліза в організмі циркулює в крові в гемоглобіні еритроцитів, що є основним фактором транспорту кисню [56]. Дефіцит заліза може вплинути на метаболізм м'язів, вироблення тепла та катехоламінів, а також пов'язаний з поведінковими або навчальними проблемами у дітей [58]. Білки, до складу яких входить залізо, приймають участь в синтезі органічних кислот, необхідні для адекватної функції імунної системи, цитогенезу [10, 22].

Дефіцит заліза сприяє розвитку та погіршує перебіг інфекційно-запальних, алерген-індукованих захворювань та, власне, і БА [126]. Проте і БА, як хронічний алергічний запальний процес, вносить певний вклад у розвиток дефіциту заліза, що проявляється порушенням реутилізації іонів заліза [122]. Поряд з тим, запалення призводить до зниження біологічної активності еритропоетину — основного еритроностимулюючого гормону; пригнічення проліферації клітин-попередників еритроїдного ряду [17, 116]. Гіпоксія, як одна із патогенетичних ланок при БА, може поглиблюватись внаслідок дефіциту заліза та персистування запалення в бронхах. Гемічна гіпоксія негативно впливає на процеси тканинного дихання та є однією із головних причин розвитку оксидативного стресу при БА [96]. Такі спільні та взаємозалежні патогенетичні механізми є сполучною ланкою між БА та дефіцитом заліза. Не виключаються й інші механізми впливу залізодефіциту на перебіг БА, зокрема дефіцит заліза визначений як тригер для активації опасистих клітин які стимулюють вироблення ІЛ-10 [79]. Maazi H. et al (2011) виявили, що введення препаратів заліза зменшує гіперреактивність дихальних шляхів та еозинофілію при моделюванні експериментальної

алергічної астми [98]. Вираженість запального процесу при БА негативно впливає на обмін заліза, водночас, як дефіцит заліза може погіршувати перебіг БА. [88]. Саме тому визначення прогностичної ролі залізовмісних білків сироватки крові та еритроцитарних індексів у дітей, хворих на БА, є надзвичайно важливим для розуміння клініко-патогенетичних механізмів захворювання та може підвищити ефективність його діагностики та персоніфікувати лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова: №1 «Покращення якості медичної допомоги дітям з мультифакторними хворобами на основі поглибленого вивчення клініко-діагностичних особливостей їх перебігу» (державна реєстрація № 0114U001493), та №2 «Удосконалення діагностики, лікування та визначення прогнозу різних соматичних та орфанних захворювань у дітей» (державна реєстрація № 0119U000327)

Мета роботи – встановити клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогнозу бронхіальної астми у дітей на тлі дефіциту заліза на підставі нових наукових даних щодо ролі залізовмісних білків сироватки крові та еритроцитарних індексів в досягненні контролю над захворюванням.

Завдання дослідження:

1. Оцінити особливості перебігу БА у дітей при наявності дефіциту заліза в організмі в залежності від віку, статі, періоду захворювання.
2. Визначити рівень в сироватці крові дітей, хворих на БА, залізовмісних білків та їх рецепторів в залежності від періоду захворювання та ступеня контролю.
3. Оцінити зміни еритроцитарних індексів в залежності від ступеню тяжкості, рівня контролю БА у дітей.
4. Встановити наявність взаємозв'язків між рівнем залізовмісних білків сироватки крові та їх рецепторів із біохімічними маркерами активності

запального процесу при БА.

5. Співставити показники функції зовнішнього дихання при БА у дітей та рівень залізовмісних білків сироватки крові.

6. Удосконалити систему прогнозування перебігу БА у дітей, з урахуванням патогенетичної ролі порушення обміну заліза в організмі.

Об'єкт дослідження - обмін заліза при бронхіальній астмі у дітей.

Предмет дослідження: Клініко-анамнестичні характеристики хворих на БА, показники функції зовнішнього дихання при БА, результати показників алергологічного обстеження, враховуючи вміст загального та специфічного IgE, біохімічні показники запального процесу, рівні еозинофілів в мокротинні та крові, залізовмісні білки сироватки крові, еритроцитарні індекси, прогноз перебігу БА у дітей.

Методи дослідження. *Клінічного спостереження* (збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження); *Лабораторні* (Загальний аналіз крові та еритроцитарні індекси, загальний аналіз сечі, біохімічні показники крові (С – реактивний протеїн), імунограма (показники клітинного та гуморального імунітету), імуноферментні методи визначення Іл – 6, залізовмісних білків та їх рецепторів (ELISA); *Інструментальні* (електрокардіографія, спірометрія (показники функції зовнішнього дихання та сили дихальної мускулатури), для якої використаний експертний спірометр MIR Spirolab III; *променеві методи:* (ультразвукове дослідження легень та плевральних порожнин, рентгенологічне дослідження та комп'ютерна томографія (за показами), ехокардіографія); *статистичний аналіз* (статистична обробка результатів дослідження за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційно-регресійного аналізу).

Наукова новизна роботи. 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 БА у пацієнтів віком 6-11 років, а атопічний варіант алергічної БА траплявся частіше в 2,7 рази у пацієнтів вікової групи 12-17 років.

Доведено, що КНТ, 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 фоні дефіциту заліза виявлявся в чотири рази частіше у порівнянні з дітьми із персистуючим легким та середньотяжким перебігом. У дітей, хворих на БА, рівні контролю захворювання залежали від ступеню дефіциту заліза. Так, у пацієнтів із латентним дефіцитом заліза неконтрольований перебіг БА траплявся в 4,8 рази частіше у порівнянні дітей із нормальним вмістом заліза. У пацієнтів із дефіцитом заліза в 100 % випадків спостерігався неконтрольований перебіг. Виявлено, що всі обстежені діти, хворі на БА, мали нижчі показники MCV порівняно з групою контролю. Мікроцитоз мав місце при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше, ніж нормоцитоз у порівнянні з групою із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

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

Встановлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники функції зовнішнього дихання (ФЖСЛ, ОФВ₁, Індекс Тіффно, ПОШВ) в групі з дефіцитом заліза у порівнянні до пацієнтів із нормальним вмістом заліза та латентним його дефіцитом. Показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА, асоціюються із ступенем обструкції дихальних шляхів, а саме коефіцієнт

насичення трансферину залізом (КНТ) та рівень феритину були достовірно нижчі в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 %.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведеного дослідження отримані дані про негативний вплив дефіциту заліза на розвиток, ступінь тяжкості та рівень контролю БА у дітей. Встановлено клініко-патогенетичне значення рівнів сироваткового заліза, загальної та ЛЗЗЗ, рівня насичення трансферину залізом, феритину, розчинних рецепторів трансферину (sTrfR), відношення sTrfR до феритину (sTrfR/log Феритин) у прогресуванні перебігу БА у дітей та їх вплив на стан імунної системи та функцію зовнішнього дихання.

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

Впровадження результатів досліджень в практику. Окремі результати нашого дослідження впроваджені у практику роботи «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 2», КНП «Міська дитяча клінічна лікарня м. Львова», КП «ПОДКЛ Полтавської обласної ради» в педіатричному відділенні № 2, КНП «Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня Ужгородської міської ради», КП «Дитяча клінічна лікарня №5 Святошинського району м. Києва», педіатричне відділення для дітей старшого віку ДУ «НДІ ПАГ ім. академіка О. М. Лук'янової НАМНУ», КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДМР», Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно виконав аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури відповідно до теми дисертації, здійснив патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання роботи. Автором визначено напрямок наукового дослідження, розроблено методологію дослідження та визначено необхідний перелік біохімічних та інструментальних методів дослідження. Здобувач здійснив набір хворих по

темі дослідження та їх об'єктивне обстеження. Автором проведено лікування хворих на бронхіальну астму, виконано клінічні спостереження та проаналізовано результати клініко-лабораторних, біохімічних, інструментальних досліджень, статистичних звітів та медичної документації. Дисертант особисто провів обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Автором підготовлено до друку наукові праці і доповіді по темі дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи були представлені на науково-практичній конференції з міжнародною участю присвячені пам'яті акад. Б.Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2017 р.), XIV міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2017» (Вінниця, 2017 р.), XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку 2019» (Вінниця, 2019 р.), науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» (Вінниця, 2019 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових робіт, з яких 6 статей, у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК при МОН України, в тому числі 1 стаття – в іноземному фаховому виданні (Польща); 5 наукових праць було видано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 169 сторінках машинописного тексту. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 4 розділи власних спостережень, аналіз та узагальнення отриманих результатів дисертаційної роботи, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 66 таблицями та 4 рисунками. Список використаної літератури містить 145 джерел, з яких 74 – авторів України та країн СНД і 71 – закордонних авторів.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІКИ, ДІАГНОСТИКИ
БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ. ЗАЛІЗОВМІСНІ БІЛКИ
СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЕРИТРОЦИТАРНІ ІНДЕКСИ
(огляд літератури)

Бронхіальна астма (БА) залишається світовою проблемою і на сьогоднішній день. На планеті на астму хворіє близько 300 млн людей. БА в структурі усєї патології органів дихання займає до 2% [5, 53, 87]. Відповідно до даних літератури БА страждають у різних країнах від 2 до 10% жителів. В Україні загальна поширеність БА коливається від 2 до 18%, а серед дітей – від 5 до 10% відповідно до даних уніфікованих досліджень (ISAAC) [12, 21, 42, 52]. За складністю контролю і соціально-економічними наслідками бронхіальна астма у дітей займає важливе місце серед “захворювань століття”, в результаті цього захворювання щорічно вмирають біля 2 млн людей [5, 33, 35].

Актуальність даної проблеми зростає та визначається ростом захворюваності на БА, тяжкістю її перебігу та недостатніми можливостями задовільного контролю [12-14, 39]. Останні десятиліття проведених наукових досліджень надали нові можливості для ефективної діагностики та лікування і покращили розуміння БА. Та, не зважаючи на це, відповідно до даних «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2019) БА продовжує залишатись глобальною світовою проблемою медицини, яка при недостатньому контролі значно погіршує якість життя хворих і може призвести до летальних наслідків [5, 35, 98, 99]. Показники смертності дітей внаслідок БА становлять в середньому від 0,3 на 100 000 дівчаток до 0,43 на 100 000 хлопчиків [63].

Однак існує ряд досліджень, які показали, що БА раннього початку, яка виникає в дитячому віці, може у 60 – 80% випадків продовжуватись після

настання повноліття [138]. Тому на сучасному етапі існує поняття клініко – лабораторної ремісії, припинення якої може відбутись внаслідок впливу різноманітних чинників. У дітей із легким перебігом ремісія захворювання реєструється частіше, на відміну від середньотяжкого та важкого перебігу БА, хоча, при достатньому комплаєнсі та належному лікуванні, вдається досягти контролю над захворюванням [20, 21].

З урахуванням того факту, що популяція хворих на БА відрізняється значною гетерогенністю, була запропонована фенотипова класифікація цього захворювання [32, 41]. Різні автори запропонували такі критерії для ідентифікації фенотипів: початок захворювання залежно від віку (дитяча, підліткова, доросла), атопічний статус, окремо виділили субтипи запалення (еозинофільний, нееозинофільний чи змішаний). За тяжкістю захворювання БА поділено на (інтермітуючу, персистуючу трьох ступенів тяжкості, фатальну), за характером відповіді на проведене лікування (стероїдрезистентна, резистентна до β_2 -агоністів, з фіксованою обструкцією дихальних шляхів) [140]. Має значення наявність супутньої патології та особливості тригерних факторів (індукована вірусною інфекцією, алергенами, дією нестероїдних протизапальних препаратів(аспіринова), астма фізичного навантаження), окремо виділяють так звані візінг-фенотипи [21, 24].

Фенотипування, засноване на виділенні домінуючого підтипу запалення і біологічних маркерів, дозволяє визначити наступні фенотипи астми: нейтрофільний, еозинофільний, змішаний та агранулоцитарний [32, 124].

Еозинофільний тип запалення пов'язаний з активацією та міграцією еозинофілів у вогнищі і є найбільш вивченим. Еозинофільна клітинна інфільтрація супроводжується викидом специфічних медіаторів, які є маркерами запального процесу при БА [136, 138]. Еозинофільний фенотип бронхіальної астми у більшості випадків пов'язаний з атопічною формою захворювання, що поєднується з атопічним дерматитом, алергічним

ринокон'юнктивітом, алерген-індукованим загостренням, дебютом в дитячому віці. Найбільш поширеним в дитячому віці є еозинофільний фенотип БА [123].

БА є захворюванням, основу якого складає змінена реактивність імунної системи з розвитком сенсibiliзації, алергічного (імуного) запального процесу в дихальних шляхах із розвитком гіперреактивності бронхів. При цьому відбувається гіперпродукція загального і специфічних IgE, що є наслідком диференціювання В-лімфоцитів в IgE-продукуючі клітини, які стимулюються алергенами і контрольованими Т-лімфоцитами [85]. Макрофаги та дендритні клітини захоплюють антигени, сприяючи презентації Т-лімфоцитам-хелперів та асоціації з молекулами гістосумісності II класу. Дендритні клітини епідермісу, дерми (клітини Лангерганса), паракортикальних областей лімфовузлів, селезінки поглинають антигени в тканинах і доставляють в лімфоїдні органи для взаємодії з Т-лімфоцитами. Результатом цього є активація Т-лімфоцитів, що супроводжується синтезом цитокінів, росткових факторів. В подальшому відбувається проліферація клонів специфічних Т-клітин. Внаслідок контакту Т-лімфоцитів з макрофагами і дендритними клітинами та взаємодії CD28 з CD86 і відбувається розвиток Т-хелперів 2-го типу (Th2) [59].

До генетично детермінованих механізмів розвитку БА можна віднести продукцію медіаторів запалення (цитокінів і факторів росту), продукцію алергенспецифічних IgE (прояви atopії), ступінь вираженості гіперреактивності дихальних шляхів, співвідношення між імунними реакціями Th1- і Th2-типу [8, 70, 73, 104]. У дітей з atopічним генотипом спостерігається домінування Th2-опосередкованої імунної відповіді, що проявляється надмірною продукцією цитокінів (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13), які сприяють диференціюванню В-клітин у IgE - продукуючі. Інші медіатори (INF- α , IL-1, IL-6) активують нейтрофіли та шляхом хемотаксису залучають їх у процеси бронхоспазму та гіперсекреції [26, 36, 40, 114]. Основним фактором формування схильності до розвитку реакцій гіперчутливості

вважається дисбаланс між Th1- і Th2-опосередкованими реакціями в бік переважання Th2-шляху імунної відповіді. Цей варіант визначається, як гіперчутливість негайного типу та має генетичне підґрунття- атопічну конституцію. Але фактори зовнішнього та внутрішнього середовища відіграють також важливу роль в реалізації фенотипових проявів атопії [9, 71]. Відповідно до «гігієнічної гіпотези» - при недостатньому впливу на організм інфекційних агентів і низькою експозицією антигенів вірусного чи бактеріального походження порушується регуляція імунної системи, наслідком якого є формування реакції гіперчутливості з боку Th1 і Th2 шляхів імунної відповіді [43, 59, 61]. В реалізації гіперчутливості сповільненого типу беруть участь Т-хелпери 1-го типу (Th1), які характеризуються синтезом великої кількості гамма-інтерферону (INF- γ), туморнекротичного фактору (TNF- β), інтерлейкінів, які і потенціюють імунні відповіді проти атипичних клітин та інших патогенів шляхом активації макрофагів і Т-кілерів. Крім того Th1- лімфоцити викликають клітинні відповіді, які призводять до пошкодження тканин та здатні стимулювати гуморальні імунні відповіді [50].

Завдяки наявності стероїду 1,25-дигідроксिवітаміна, IL-4, IL-5, IL-13, які виробляються огрядними клітинами і самими Т-лімфоцитами відбувається трансформація CD4⁺ -клітин в Th2-клітини. Th2-клітини являються основою гуморального імунітету і сприяють інфільтрації еозинофілів, продукції основних класів антитіл, пригнічення розвитку патогенів, приймають участь в патогенезі астми і алергії [36, 37]. Вони служать противагою імунних відповідей, що викликаються Th1-клітинами.

Пригнічення розвитку Th1-клітин, що виявляється зниженням синтезу IL-10 та гамма-інтерферону, підвищенням продукції Th2, що приводить до збільшення продукції IL-4, IL-5, IL-13 і як наслідок порушується співвідношення Th1 / Th2 клітин, що є показником перемикавання продукції імуноглобулінів різних класів В-клітинами в напрямку IgE і розвитку IgE-опосередкованих алергічних реакцій [25, 63]. Останніми дослідженнями

доведено, що на різні ланки запалення і гіперреактивність при БА, окрім Th2-клітин, впливають, виділяючи специфічні цитокіни, і Th1-, Th17-, Th19-лімфоцити [70].

Єдиним доведеним на сьогодні предиктором тяжкого перебігу БА є високий індекс атопії [90]. Серед інших факторів, що сприяють розвитку астми у дітей, виділяють наступні: синусити, різноманітні захворювання верхніх дихальних шляхів, дисфункцію голосових зв'язок, контакт із алергеном, емоційні і психологічні фактори, надмірне використання β 2-агоністів, вплив тютюнового диму, низький комплаєнс, соціально-економічні фактори [73]. Клименко В. А. із співавт. (2019) провели дослідження щодо прогнозу розвитку тяжкого перебігу захворювання на основі створеної математичної моделі. Авторами виявлено 10 найбільш значущих чинників, які впливають на прогноз: наявність алергічного риніту, атопічного дерматиту, підвищений рівень еозинофілів периферійної крові, абсолютна і відносна кількість CD8 та CD25 сироватки крові, рівень загального IgE, сенсibiлізація до алергенів домашнього пилу, шерсті кішки, кролика, вівці [35].

На сучасному етапі виділяють декілька груп факторів, що впливають на формування БА та наступні її загострення [71]. Доведена участь значної кількості генів у розвитку алергії та БА, відповідний набір яких може варіювати в залежності від умов [7, 9, 73]. У літературі описані аутосомно – домінантний, аутосомно – рецесивний і полігенний варіанти успадковування атопії [35]. Враховуючи, що рівень загального імуноглобуліну E (IgE) і стан бронхіальної гіперреактивності успадковуються незалежно один від одного, все ж таки переважним вважається полігенне успадкування. Генетичний контроль базисного рівня загального IgE здійснюється кластером генів, що локалізовані на довгому плечі 5 хромосоми, а продукція специфічних IgE – антитіл контролюється класичними Ir – генами імунної відповіді [18]. Гіперреактивність бронхів пов'язана із генетичними маркерами сегмента 5

хромосоми 5q31.1 – q33, що вказує на можливість поєданого успадкування схильності до неї і підвищений рівень IgE у сироватці крові при БА [7, 59].

На сьогоднішній день відомо близько 1900 генів, серед яких виділяють «головні» гени, гени- «модифікатори» та гени- «кандидати», взаємодія яких визначає фенотипові особливості БА [18, 32]. Верифіковані кілька груп генів-кандидатів, які обумовлюють схильність до розвитку атопії, відповідають за гіперреактивність бронхів, а також впливають на сприйнятливність до терапії. До них відносяться 6p22.3-p21.1 - (гіперактивність бронхів), 5q11.2-q14.3 і 6pter-p22.3 - (концентрація загального IgE), 3p22.1-q22.1, і 17p12-q24.3 - (позитивний шкірний тест). Гени атопії або гуморальної імунної відповіді локалізовані в ділянках хромосоми 5q24-33 і містять кластер сімейства генів цитокінів (IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF), відповідальний за розвиток реакцій негайного типу (IgE-опосередкованих реакцій). Також повідомляється про поліморфний варіант гена Ile50Val IL-4R α ланцюга, наявність якого підвищує синтез IgE і є одним з визначальних чинників виникнення атопічної форми захворювання.

Разом із тим встановлено, що генетичні фактори відіграють роль не лише у схильності людини до захворювання, але і мають вплив на подальший його перебіг та прогноз. Встановлений поліморфізм генів ADR β 2 (Arg16Gly і Glu27Gln), що визначають високу ймовірність тяжкого перебігу БА. Окрім того, хворі, гомозиготні за цими варіантами генів, швидко втрачають чутливість до β 2- агоністів і потребують альтернативного лікування [32].

Важливе значення спадкової схильності для розвитку БА знаходить підтвердження у наявності асоціативного зв'язку захворювання із імуногенетичними параметрами. При цьому поглиблений аналіз HLA – типування дозволив виявити особливості у представництві антигенів головного комплексу гістосумісності та їх комбінацій при різній тяжкості перебігу БА [61].

Не виключається також роль у розвитку БА інфекційних агентів, таких як хламідії, мікоплазма, вірусні інфекції, обумовлені різними типами герпес-вірусів, а також віруси грипу, парагрипу та РС – інфекції [27, 42, 67].

Відомо, що в основі розвитку БА лежить хронічне алергічне запалення бронхів, тісно пов'язане із гіперреактивністю бронхів та гіперсекрецією. При цьому відбуваються морфологічні зміни у всіх структурах стінки бронха [58, 68]. За даними численних досліджень, запалення при БА носить персистуючий характер, ознаки якого виявляються в різній мірі в залежності від варіанту перебігу та ступеня тяжкості захворювання [12, 29, 37, 124].

В умовах алергічного процесу, що розпочався, у бронхолегеневій системі порушується рівновага між холінергічними та адренергічними процесами, які характерні для здорового організму, зміщуючись в сторону перших, що проявляється підвищенням рівня простагландину F_{2a} та збільшенням чутливості до нього бронхів, підвищенням синтезу гуазинмонофосфату, зниженням вмісту простагландину E, що призводить до зниження синтезу цАМФ [45, 46]. Зміни, які виникають при цьому, призводять до надмірного накопичення іонів кальцію в стінці бронхів із послідуєчим розвитком бронхоспазму. У ряді робіт показано посилене переміщення мембранозв'язаного кальцію у лімфоцитах периферичної крові, *in vitro*, під дією неспецифічної стимуляції клітин у дітей, хворих на БА [1, 4]. Окрім простагландину F_{2a} бронхоспазм можуть викликати і інші сполуки циклогеназного перетворення арахідонової кислоти – простагландин D₂ та тромбоксан B₂. Бронхоконстрикторний ефект при БА обумовлений також впливом медіаторів гіперчутливості негайного типу – гістаміну, брадикініну, повільно діючої речовини анафілаксії. При цьому вивільнення із еозинофілів великого базального протеїну (МВР – А) має більш повільну і тривалу бронхоконстрикторну дію, а активність цієї речовини обумовлена лейкотрієнами (С₄, D₄, E₄), які також здатні викликати бронхоспазм та підвищувати судинну проникність [2].

Особливу роль у розвитку патологічних реакцій при БА приділяють цитокінам. Алергічне запалення розвивається за участю трьох основних груп цитокінів. До першої групи відносять прозапальні цитокіни, такі, як інтерлейкіни (1, 3, 6, 8) та туморнекротичний фактор α (TNF- α), друга група – інтерферони, інтерлейкін-10, інтерлейкін-13 – цитокіни, які мають здатність гальмувати синтез інтерлейкіну-4, який є основним індуктором IgE. До третьої групи відносять інтерлейкіни - які є регуляторами клітинного і гуморального імунітету та здатні підтримувати пізню фазу алергічних реакцій [14].

Значну роль в патогенезі бронхіальної астми відводять тромбоцитам. Особливістю тромбоцитів є їх здатність до швидкої активації під впливом біологічно-активних речовин чи алергенів. Тромбоцити містять декілька типів гранул, з яких після активації виділяються гістамін, серотонін, лейкотрієни, простагландини, лізосомальні ензими та фактори росту, до яких відносять трансформуючий фактор росту (TGF- β), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор росту ендотелію судин (VEGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), фактори, що стимулюють фагоцитоз і хемотаксис лейкоцитів [50].

Епітеліальні клітини продукують цитокіни та хемокіни, які здатні підтримувати еозинофільне запалення і секрецію факторів росту. Після стимуляції алергенами епітеліальні клітини виділяють цитокіни родини IL-17 (IL17A, IL17F, IL-17E), які відіграють важливу роль в активному залученні нейтрофілів до місця адгезії патогену та ініціюванні бронхіальної астми [25]. Запалення при БА розвивається в тканинах навколо гладеньких м'язів бронхів, а при деяких формах астми - в перибронхіальних тканинах і альвеолах [27]. Під впливом різноманітних чинників епітелій бронхів, виробляючи прозапальні молекули, стимулює запалення дихальних шляхів, що призводить до їх ремоделювання [95].

Внаслідок підвищеної продукції алергенспецифічних IgE та їх адгезії на слизовій оболонці центральних та периферичних бронхів виникає

хронічне запалення за участю опасистих клітин та еозинофілів. Запальний процес починається з розладів мікроциркуляції, ушкодження епітелію бронхів, відбувається подальша взаємодія стимульованих клітин і їх медіаторів [6]. При взаємодії антигенів з первинними ефекторними клітинами дихальних шляхів, такі як епітеліальні клітини, макрофаги, огрядні клітини, відбувається вивільнення медіаторів, які викликають запальні реакції як негайного, так і уповільненого типу. Внаслідок активації клітин захисту (нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів), виділяються клітинні медіатори, які посилюють пізню фазу запальної реакції. Медіатори запалення можуть бути заздалегідь синтезовані і зберігатись в клітинних гранулах (гістамін, серотонін, аденозин, гепарин, хемотаксичні фактори анафілаксії нейтрофілів і еозинофілів, фактор активації тромбоцитів), так і новоутворені (лейкотрієни, тромбосани і простагландини). Наслідком хронічного запалення дихальних шляхів є гіперреактивність бронхів [90]. Це відіграє ключову роль у патогенезі БА, яка проявляється повторюваними епізодами свистячих хрипів, задишкою, почуттям стиснення у грудях і кашлем. Епізоди вищевказаних симптомів БА виникають внаслідок бронхіальної обструкції, що змінюється по своїй виразності та яка, зазвичай, є зворотньою спонтанно, або внаслідок лікування [6, 24, 84].

У хворих на БА із тяжким перебігом було виявлено найбільш значні порушення гуморальної регуляції системи імунітету. Пізня фаза імунної відповіді при БА зазвичай завершується через 6-8 годин, однак гіперреактивність бронхів може зберігатися протягом 3-5 днів. Такий стан підтримується здатністю опасистих клітин продукувати фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін-4, інтерлейкін-5 протягом 72 годин. Крім того, продукція опасистими клітинами інтерлейкінів (IL- 3, 10, 13), може підтримувати запалення тривалий час [34].

Підтримання пізньої фази алергічного запалення, частково, відбувається за рахунок присутності інтерлейкіну-6, який продукують як лімфоїдні, так і нелімфоїдні клітини та який впливає і на гострофазову

запальну відповідь і гемопоез. [50]. Деякі ефекти, викликані інтерлейкін-6, аналогічні дії інтерлейкін-1 та ФНП- α , однак основна його функція – це участь у диференціюванні В-лімфоцитів та перетворенні їх в плазматичні клітини, які секретують імуноглобуліни. Крім цього, інтерлейкін-6 сприяє експресії рецептора інтерлейкін-2 на активованих імуноцитах, а також індукує його продукцію Т-клітинами, що стимулює проліферацію Т-лімфоцитів і реакцію гемопоезу [30, 51]. Активний синтез інтерлейкіну-6 починається відразу після впливу на клітини бактерій, вірусів, мітогенів, різних медіаторів. Спектр біологічної дії інтерлейкіну-6 досить широкий і реалізується в забезпеченні диференціювання клітин-мішеней на пізніх стадіях розвитку. Будучи коstimулятором, даний цитокін готує проліферативну відповідь Т-клітин на антиген, сприяє посиленню продукції інтерлейкіну-2 Т-хелперами, розпізнання антигенів. Інтерлейкін-6 – це потужний ростовий фактор В-клітин, що посилює їх диференціацію та відіграє центральну роль у рості пухлинних клітин при множинній мієломі, лімфомі, а також у розвитку хвороби Кастельмана, карциномі нирок. [59, 124].

У патогенезі запалення при БА приймають участь багато клітин, серед яких особливе місце займають еритроцити, структурно-функціональні порушення яких змінюють реологічні властивості крові, транспорт газів, погіршують транскapілярний обмін, метаболізм в тканинах, їх стійкість до патогенних впливів, визначаючи тяжкість перебігу захворювання. Поліфункціональна роль еритроцитів в організмі, їх важливе значення в механізмах адаптації і компенсації при гіпоксії дозволяють вважати перспективним вивчення не тільки процесів метаболізму еритроцитів, але і механізмів управління інтенсивністю екстремальної відповіді системи еритропоезу з послідовними реакціями адаптації до гіпоксії при БА у дітей [16].

Еритроцитам відведена одна із найважливіших функцій в організмі людини – газотранспортна. Але значення еритроцитів не обмежується лише

утилізацією кисню в легенях, транспортом його до тканин і вуглекислоти – з тканин у легені. Червоні кров'яні клітини приймають участь у регуляції процесів тромбоутворення, водно-електролітного обміну, підтримання кислотно-основного стану, та імунних реакцій [54]. Зміни еритроцитарної системи в умовах патології характеризуються молекулярними і біохімічними порушеннями, що мають ознаки як дезадаптаційного так і компенсаторно-приспосувального характеру [10].

Всі еритроцити за морфологічною структурою становлять неоднорідну популяцію. Залежно від їх форми виділяють декілька видів циркулюючих клітин: дискоцити, сфероцити, ехіноцити (шипоподібні), мішенеподібні еритроцити. У здорової людини дископодібну форму мають близько 80 % від загальної кількості циркулюючих еритроцитів. Сфероцити являються, зазвичай, фінальною стадією розвитку еритроцитів, які втратили здатність деформуватись і зазнають гемолізу. Мембрана еритроцитів складається з подвійного ліпідного шару, в який занурені білки [65, 110]. Молекули білків, взаємодіючи одна з одною, створюють каркас мембрани, що забезпечує її міцність. Еритроцити мають тільки поверхневий цитоскелет, який складається із з'єднання білків між собою і з мембраною у вигляді мережі уздовж внутрішньої поверхні плазматичної мембрани. Білковий цитоскелет укріплює мембрану, надаючи їй рухливості й гнучкості. Процеси трансформації та загибелі червоних клітин крові обумовлені зміною орієнтації фосфоліпідів із внутрішнього боку мембрани на зовнішній [16]. Змінена цитоархітектоніка мембрани знижує здатність еритроцитів до деформації, що сприяє зменшенню взаємодії останніх із капілярною стінкою і порушенню транспорту газів.

Здатність еритроцитів деформуватись – енергетично залежний процес. Підтримання двовігнутої форми еритроцита досягається збереженням достатньої кількості макроергів, стабільністю білково-ліпідної структури мембрани еритроцита, що забезпечує адекватну участь клітини в газообміні

[44]. Зниження вмісту АТФ в клітині призводить до блокування роботи іонних насосів і зміни іонного балансу в еритроцитах.

Газов'язувальні властивості червоних клітин крові відіграють важливу роль у підтриманні рівноваги між процесами антиоксидантного захисту і окисленням та пошкоджуючою дією вільних радикалів в організмі [108]. Завдяки цим властивостям і регулюється характер і величина дифузії кисню до тканин, що обумовлено потребою в ньому та ефективністю його використання. Проявляючи, в залежності від ситуації, антиоксидантні, або прооксидантні властивості, еритроцити вносять значний вклад в прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в організмі [55, 72].

Порушення транспорту кисню до тканин може розглядатися як показник, що характеризує вираженість та тяжкість патологічного процесу і метаболічних змін як в організмі в цілому, так і в еритроцитах [126]. Збільшення кількості неоднорідних еритроцитів, наростання пулу трансформованих клітин відображає порушення організації мембрани і метаболізму червоної клітини в цілому, і є діагностично і прогностично несприятливою характеристикою [16]. Феценком Ю. І. та ін. (2016) було виявлено, що при БА відбувається погіршення деформаційних можливостей та осмотичної резистентності еритроцитів незалежно від ступеня тяжкості захворювання. Ступінь прояву цих порушень залежить від фази перебігу БА: може погіршуватись під час загострень та покращуватись в ремісії [65].

Сучасні дослідження виявили, що період загострення БА характеризувався розвитком виражених різнонаправлених змін морфофункціональної організації еритроцитів. Під час нападів бронхіальної обструкції і гіпоксії спостерігалось посилення агрегаційних властивостей еритроцитів при зниженні їх стабільності, накопичення різних по формі клітин червоної крові: мікроцитів, стоматоцитів, гребневидних дискоцитів, сфероцитів та інших дегенеративних форм клітин [16]. Трансформовані еритроцити, маючи знижену здатність деформуватись, піддавалися внутрішньо-клітинному гемолізу при проходженні через мікроциркуляторне

русло. Можна вважати, що зміна морфометричних показників червоних клітин крові направлена на підтримку адекватного рівня насичення еритроцитів гемоглобіном. Вираженість змін морфометричних показників еритроцитів знаходиться в прямій залежності від тяжкості БА [16].

Протягом останнього часу з'явилися дослідження, в яких йдеться про наявність відносно частоті анемії, що виявилось дещо неочікуваним, оскільки для лікарів більш звичним було поєднання БА з нормальними або дещо підвищеними рівнями гемоглобіну та еритроцитів [17, 102]. При анемії в периферичній крові з'являються ознаки анізоцитозу (які виявляються морфологічно або реєструються по збільшенню RDW (red cell 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 (N: 80-100 фл). Дані зміни можуть реєструватися ще до зниження показників гемоглобіну і числа еритроцитів [47]. Потім виявляється зниження показника MCH (mean cell hemoglobin) - середнього вмісту гемоглобіну - менше 27 пг (N: 27-31 пг). MCHC (Mean Cell Hemoglobin Concentration) - середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (N: 33- 37 %) [32, 47, 54]. Підвищений вміст еритроцитів в крові та підвищення гематокриту у хворих на БА можна пояснити наростанням гіпоксії із розвитком дихальної недостатності та може розглядатися, як реакція еритропоезу, яка направлена на компенсацію хронічної гіпоксії [17]. При гіпоксії підвищується продукція фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що пов'язано з підвищенням еритропоетичної активності і вмісту заліза в організмі [115, 129]. Продемонстровано, що спостерігається поступове підвищення фактора, індукованого гіпоксією (HIF), еритропоетину і еритропоетичної активності кісткового мозку, яке, в свою чергу призводить до швидкого вивільнення запасів заліза із макрофагів і використання його для синтезу гемоглобіну. В той-же час існують дослідження, які показали, що еритроцитоз при БА виявлявся не постійно, а в деяких хворих показники гемоглобіну були навіть нижче норми, не дивлячись на високий рівень

еритропоетину в крові. Тоді дослідники вперше звернули увагу на недостатню відповідь на еритропоетин у хворих на БА, яка була обумовлена наявністю активного запалення в бронхолегеневій системі [109].

На даний час встановлено, що запальний процес при БА має ознаки системного пошкодження. При цьому у хворих в крові виявляється підвищений рівень лабораторних маркерів активного запалення, в тому числі цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-а та ін.), білків гострої фази (СРБ, сурфактантного протеїну D, фібриногену), клітинних елементів (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів) [4, 26, 37]. Як відомо, більшість вищевказаних прозапальних цитокінів мають патогенетичне значення в розвитку анемії при захворюваннях, в основі яких лежить запалення інфекційного чи не інфекційного генезу. На думку багатьох дослідників, подібний патогенетичний варіант анемії, що визначається як анемія хронічних захворювань, може мати місце, і при БА [17, 74, 100, 120].

Можливими механізмами розвитку анемії при БА можуть бути наступні: стимуляція цитокінами і білками гострої фази запалення продукції печінкою гепсидину, який пригнічує абсорбцію заліза і підсилює перерозподіл заліза із кісткового мозку в макрофаги [31]; порушення метаболізму заліза у вигляді підвищеного його накопичення в клітинах макрофагальної системи (активація макрофагів при запаленні) і зниження його використання клітинами червоного паростка для синтезу гемоглобіну [126]; порушення проліферації еритроїдних клітин під впливом інгібіторів проліферації (інтерферонів, вільних радикалів, що генеруються при оксидативному стресі), що збільшує апоптоз клітин або зменшує експресію рецепторів до еритропоетину; зниження чутливості червоного паростка кісткового мозку до еритропоетину під впливом цитокінів. Відомо, що IL-1 і TNF пригнічують експресію еритропоетину *in vitro* [17, 120].

Досягнення останнього десятиліття в області метаболізму заліза дозволили ідентифікувати нові білки обміну феруму, такі, як фактор високого заліза (HFE), феропортин і фероювелін. В подальшому було

встановлено, що гепсидин є білком гострої фази запалення та є ключовим регулятором абсорбції і утилізації заліза, який часто активується при хронічних захворюваннях [31, 82].

В залежності від кількості заліза, яке надходить в організм в клітинах регулюється експресія феритину і рецепторів трансферину [128]. При надлишку заліза синтез рецепторів трансферину знижується, а вироблення феритину підвищується. І навпаки, при нестачі заліза клітини експресують велику кількість рецепторів трансферину і знижують вміст феритину з метою збільшення абсорбції елемента і запобіганню його депонуванню в тканинах [117]. Феритин є білком гострої фази запалення, за наявності запальних процесів його рівень підвищується та співвідноситься з рівнями гострофазових показників (СРП, IL-1, 6, 10, α_1 -кислий глікопротеїн) [51, 111]. Пацієнти з наявними гострими чи хронічними інфекціями, запальними процесами, які пошкоджують органи та тканини можуть мати підвищені рівні феритину незалежно від рівня заліза [137, 142]. Молекула феритину має вигляд порожнистої сфери з діаметром 13 нм. Центральна порожнина, де зберігається залізо, відкривається назовні 6 каналами, через які рухаються атоми заліза. В порожнині знаходиться білкове покриття, що захищає клітину від токсичної дії іонів заліза. Одна молекула феритину може включати більш ніж 2000 атомів заліза. В молекулі залізо знаходиться у вигляді Fe^{2+} та окислюється під впливом апоферитину і зберігається у вигляді полімеру трьохвалентного гідроксифосфату заліза. Синтез апоферитину контролюється регуляторними білками цитоплазми IRP-1 і IRP-2 (iron responsive proteins) та елементом мРНК, яка реагує на кількість заліза [54]. Феритин належить до гострореагуючих показників і є методом вибору порівняно з іншими методами обстеження та комбінаціями обстежень [96]. Діагноз залізодефіцитної анемії є сумнівним у разі відсутності даних рівня феритину. Феритин знаходиться в плазмі в невеликих кількостях і його концентрація залежить від запасів заліза [142]. Нестача заліза сприяє взаємодії залізорегуляторного елемента IRE (iron responsive elements) з

залізорегуляторним білком IRP, що приводить до стимуляції експресії трансферинових рецепторів (sTfR) в ентероциті і всмоктуванню заліза. У разі надлишку заліза блокується взаємодія IRE з IRP, не синтезується sTfR і залізо не потрапляє в ентероцит [10, 113]. При цьому підвищення фактора високого заліза (HFE), який зв'язує трансфериновий рецептор, перешкоджає взаємодії останнього з трансферином, таким чином, залізо не проникає в тканини [66].

Трансферин є плазмовим білком, що зв'язує залізо, та забезпечує ним попередників еритроцитів та інші клітини шляхом приєднання до специфічних рецепторів на мембрані клітини. Це глікопротеїн розмірами 79,57 кД, його ген знаходиться в хромосомі 3q21. Швидкість синтезу трансферину обернено-пропорційна запасам заліза в організмі. Кількість заліза, що поставляється, регулюється за механізмом зворотнього негативного зв'язку, в залежності від потреби клітин в синтезі гемоглобіну [133]. Молекула трансферину може зв'язати два атоми трьохвалентного заліза (Fe^{3+}), а 1 г трансферину адсорбує біля 1,25 мг заліза. Враховуючи ці властивості, можливо розрахувати кількість елементарного заліза, яке може зв'язати плазмовий трансферин [64, 83]. При значному збільшенні відсотка насичення трансферину залізом в плазмі з'являється низькомолекулярне залізо, яке може відкладатися в печінці, підшлункові залозі та інших органах, викликаючи їх пошкодження. При запальних процесах трансферин має властивості негативного білка гострої фази (його концентрація при гострофазній відповіді на запалення знижується) [118, 131]. У дослідженні Yoon, S. H., із співавт. (2015) встановлено, що додаткове визначення рівня sTfR і індексу sTfR поряд з вмістом сироваткового феритину значно покращує діагностику анемії [145].

Залізовмісні білки (феропротеїни) виконують такі основні функції: вони є безпосередніми учасниками процесів транспорту та обміну кисню і вуглекислого газу (в складі гемоглобіну та міоглобіну), забезпечують депонування заліза в тканинах (феритин, гемосидерин) та його транспорт

(трансферин, лактоферин, сидерохроми) [128]. Також, виділяють групу негемових залізовмісних ферментів, до яких відносять НАД-Н-дегідрогеназу, ксантиноксидазу та інші, які локалізуються в мітохондріях та відіграють важливу роль у процесах окисного фосфорилування. Завдяки здатності заліза легко ставати донором і акцептором електронів, дихальні пігменти (гематопорфирин, гемоціанін, гемоеритрин) здатні, в залежності від умов, зв'язувати або вивільняти молекулярний кисень у процесах тканинного дихання [44].

Залізо є найважливішим регулюючим фактором живих організмів, які в процесі своєї життєдіяльності використовують кисень. Біологічна роль феруму в організмі людини обумовлена багатогранністю його функцій. Залізо є незамінним іншими металами в біохімічних процесах енергетичного обміну, дихання, кровотворення [128]. Використовується в синтезі ДНК і поділі клітин, приймає участь в окисно-відновних та іммунобіологічних реакціях [102]. За допомогою гемоглобіну еритроцитів цей хімічний елемент забезпечує транспорт газів з легень в тканини та назад (дихальна функція крові) [119], а також накопичення кисню в міоглобіні [56]. Залізовмісні ферментні системи (ферменти аеробного метаболізму, окислювально-відновного гомеостазу, тканинного дихання) містяться у всіх клітинах організму людини [126]. Від наявності в достатній кількості заліза залежить вивільнення енергії аеробним шляхом, що забезпечує нормальну функцію нейронів кори головного мозку, кардіоміоцитів, гепатоцитів [62]. Відзначено, що залізо в тканинах головного мозку бере участь в генерації нервових імпульсів в синапсах, впливає на функцію гіпоталамуса, забезпечує мієлінізацію нервових волокон [10, 128]. Продемонстровано, що дефіцит заліза призводить до порушення пам'яті [98]. Крім того, залізовмісні білки беруть участь в метаболізмі колагену. Встановлено, що залізо входить до складу клітин імунної відповіді та підтримує імунний гомеостаз організму [58, 60]. Даний елемент необхідний для синтезу андрогенів, глюкокортикостероїдів і гормонів щитовидної залози [92, 103]. Цим

пояснюється різноманіття проявів порушення гомеостазу даного мікроелемента в організмі. Залізо активно не виводиться з організму, проте надлишок заліза виділяється нирками з сечею у складі заліза феритину і трансферину, втрачається шляхом відлущування епітелію кишківника, з жовчю, частина заліза виділяється з потом, нігтями і через шкіру шляхом десквамації [58]. Слід зазначити, що вільне залізо за допомогою каталітичної дії призводить до утворення гідроксильних радикалів, що викликають пероксидазне пошкодження клітинних мембран і загибель клітин [126]. В ході еволюції виробилася тонка регуляція гомеостазу заліза, з допомогою якої забезпечується підтримання життєво важливих клітинних функцій і попередження пошкодження і загибелі клітин [91].

Залізо відіграє неоднозначну роль в патогенезі астми та впливає на дихальні функції. Ramakrishnan k. et al. 2010 та іншими було показано, що анемія є фактором ризику розвитку інфекцій нижніх дихальних шляхів [78, 127, 130] та астми [94]. В деяких дослідженнях описаний зв'язок анемії з atopічними захворюваннями, а саме Drury et al 2014 [86] виявили зв'язок екземи, астми, харчової алергії з анемією, а саме мікроцитарною гіпохромною анемією. Було показано, що анемія є результатом хронічного запалення асоційованого з atopією і була фактором ризику розвитку atopічних захворювань [86, 112].

З іншого боку, залізо є складовою частиною клітинних ферментів з дихальною функцією, гемоглобіну і міоглобіну, тож його дефіцит може погіршити дихальні функції та впливати на вираженість симптомів астми [80, 137]. В іншому дослідженні Hale et al 2012 було встановлено, що залізо, що додатково вводиться з дієтою, зменшило тяжкість алергічного запалення в легенях в експерименті [101].

Підсумовуючи наведені вище дані літератури, можна зробити висновок, що БА є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у дітей. В основі розвитку БА лежить генетична схильність до atopії і гіперреактивності бронхів, сенсibiliзація організму, нейроендокринні та імунні порушення, що

призводять до виникнення хронічного алергічного запалення слизової оболонки бронхів. Незважаючи на велику кількість досліджень механізмів розвитку БА у дітей та особливостей перебігу, залишаються до кінця нез'ясованими питання досягнення контролю над захворюванням. Серед можливих чинників, які можуть впливати на цей процес, розглядається порушення обміну заліза в організмі дитини, в тому числі роль залізовмісних білків та їх рецепторів в прогресуванні бронхіальної астми.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

2.1 Дизайн, матеріали та методи дослідження

Дизайн нашого дослідження передбачав ретроспективний та проспективний етапи, які були проведені в пульмонологічному відділенні Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, яка є клінічною базою кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Задля досягнення поставленої мети ми обстежили 227 дітей віком від 6 до 17 років, які сформували основну групу. До основної групи були внесені результати обстеження 83 дітей ретроспективного та 144 дитини проспективного етапів дослідження. 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 ($n= 70$) та діти, хворі на БА із залізодефіцитною анемією ($n= 17$). Розподіл дітей залежно від показників обміну заліза проведено відповідно до рекомендацій ВООЗ [139, 141, 142, 143, 144]. Визначення показників обміну заліза дітям, хворим на БА, проспективного етапу дослідження проводили при госпіталізації в стаціонар та через 3 місяці. Вміст заліза в сироватці крові менше 10 мкмоль/л розцінювали, як дефіцит заліза [141]. Феритин сироватки в концентрації нижче 15 мкг/л для осіб старше 5 років вважається виснаженням запасів заліза [142]. Зростання рівня розчинних трансферинових рецепторів (sTfR) в сироватці крові $>5,0$ мг/л (Нормативні рівні 2,2–5,0 мг/л) відображає інтенсивність еритропоезу та підвищений попит на залізо [144]. Відношення розчинних трансферинових рецепторів до феритину (sTfR /log Феритин) $>1,5$ розцінювали, як латентний дефіцит заліза, при якому відсутнє зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів, та позначали, як дефіцит заліза без анемії [76, 107]. До групи

обстежених дітей із анемією відносили пацієнтів із показниками гемоглобіну нижче 120 г/л [54, 77, 139].

Результати обстеження порівнювались із результатами дітей контрольної групи, яка була сформована із 40 практично здорових дітей. За статтю та віком групи були репрезентативними. Ранжування дітей по віковим групам проведено відповідно до рекомендацій Національного центру контролю та профілактики захворювань США (CDC, 2020) [116].

У дітей, які сформували основну групу, були зібрані скарги, вивчені анамнез життя та захворювання, зібраний страховий та епідеміологічний анамнез. Об'єктивне обстеження проводили за загальновизнаними методиками. Для роботи було спеціально розроблено реєстраційну карту обстеження хворого, куди були занесені всі отримані дані.

Діагноз БА був встановлений відповідно до МКХ 10 перегляду та наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р., «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [49] «Бронхіальна астма у дітей» з рекомендаціями «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (GINA, 2019).

Критеріями включення в основну групу були:

- діти із атопічною та неатопічною формою БА;
- діти із змішаною формою БА;
- вік хворих на БА від 6 до 17 років;
- хворі на БА в періоді загострення;
- діти, хворі на БА, що отримують терапію відповідно до рівня контролю та ступеня тяжкості захворювання;
- розуміння пацієнтами та/або їх батьками інформації в опитувальниках по контролю БА;
- надання інформованої згоди пацієнта та батьків на обстеження.

У дослідження не включено хворих із неалергічними формами БА, вродженими вадами розвитку бронхолегеневої системи, захворюваннями печінки, неврологічними, психічними та ендокринними захворюваннями,

вродженими вадами серця із збагаченням малого кола кровообігу, що супроводжуються змінами показників червоної крові.

Критерії виключення:

- вік менше 6 років;
- наявність гострої респіраторної вірусної інфекції;
- наявність супутньої (гострої чи хронічної) бронхолегеневої патології,
- гострі гнійно – запальні та септичні захворювання;
- прийом препаратів заліза щонайменше за 30 днів до обстеження;
- діти із неалергічними формами БА;
- застосування пацієнтами тих лікарських засобів, що не передбачені протоколами лікування БА.

Дослідження розпочинали після надання інформованої згоди пацієнта та його батьків на участь у дослідженні з дотриманням усіх положень конвенції ООН про права дитини. Дисертаційні матеріали були вивчені на засіданні біоетичного комітету ВНМУ ім. М.І. Пирогова 02.01.2020 року, протокол №1. Проведена експертиза встановила, що матеріали дослідження не заперечують Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977р.)», Директиві ЄЕС № 609 від 24.11.1986.р. і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Міжнародної ради медичних наукових товариств, відповідним положенням ВООЗ на підставі чого дійшла висновку: представлене дослідження може бути рекомендоване до захисту.

Методи дослідження

Відповідно до мети та поставлених завдань при проведенні дослідження нами були застосовані наступні методи: клініко – анамнестичний метод: (вивчення скарг, анамнезу життя, анамнезу захворювання, даних об’єктивного обстеження); лабораторні методи

дослідження, загальноклінічні методи проводили за загальновизнаними методиками), біохімічні методи, імунохімічні, інструментальні методи дослідження (спірометрія, рентгенографія органів грудної клітки), методи варіаційної статистики.

При проведенні загальноклінічного дослідження периферичної крові ми визначали кількість гемоглобіну, проводили підрахунок еритроцитів (Er), досліджували їх морфологію, розраховували кольоровий показник, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Аналіз морфометричних показників еритроцитів периферійної крові (MCH, MCHC, MCV, RBC, RDW) проводили за допомогою гематологічного аналізатора Gobas Micros 18. Дослідження лейкоцитів, тромбоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули проводили загальновизнаними методами. При підрахунку лейкоцитарної формули відмічали кількість еозинофілів: незначна еозинофілія діагностована при рівні 5 – 10 %, помірну - при рівні 10 – 20 %, при рівні більше 20 % – відмічалась висока еозинофілія.

Біохімічні та імуноферментні дослідження виконували на кафедрі біологічної та загальної хімії, НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про атестацію № 049/15 від 02.03.2015 р.).

Вміст С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові визначали імуноферментним методом (набори фірми ИМТЕК, Росія). За підвищений рівень СРП вважали значення більше 5 мг/л. З імунологічних методів проводили кількісне визначення вмісту інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) методом імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою набору “ИНТЕРЛЕЙКИН-6-ИФА-БЕСТ” (А-8766; ЗАТ “Вектор-Бест”, РФ) згідно з інструкцією фірми-виробника на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору < 0,5 пг/мл, коефіцієнт варіації становив < 10%.

Визначення загального імуноглобуліну класу Е (IgE) (МО/мл) в сироватці крові вмісту проводилось за допомогою двосайтового імуноферментного аналізу (ИФА), згідно з інструкцією фірми-виробника, з використанням імуноферментної тест-системи IMMUNOTECH (Франція).

Визначення заліза, загальної та латентної залізовв'язуючої здатності (ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ) сироватки крові проводили колориметричним та розрахунковим методами.

Кількість заліза сироватки крові визначали колориметричним методом за реакцією з ферозином з використанням набору реактивів «Железо» (REF № НР012.01, ТОВ - НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Залізо сироватки (ЗС) спочатку звільняється із залізовв'язуючих пептидів та відновлюється завдяки дії гідроксиламіну та гуанідину до Fe^{2+} . Іони Fe^{2+} в присутності феррозину утворюють комплекс фіолетового кольору.

Загальну залізовв'язуючу здатність (ЗЗЗЗ) визначають після насичення трансферину сироватки іонами Fe^{3+} за допомогою ферозину. Сироватку обробляють надлишковою кількістю іонів Fe^{3+} для насичення трансферину, за допомогою іонів магнію розчин звільняють від незв'язаних іонів заліза. Концентрацію заліза в насиченій сироватці визначають за реакцією з ферозином.

Латентну залізовв'язуючу здатність (ЛЗЗЗ) або ненасичену залізовв'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). У відповідності до інструкції фірми-виробника в лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до феритину, додавали по 100 мкл буферного розчину, по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями феритину – 0; 15; 50; 150; 500; 1500 нг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові, інкубували 30 хв. при 18-25°C. Лунки 3 рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидаза хріна), інкубували 15 хвилин при 18-25°C. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену

– тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 25 хв. при 18-25°C без доступу світла, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору < 5 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10%.

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 в лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до розчинних рецепторів трансферину, додавали по 100 мкл розведених стандартних розчинів sTfR (з відомими концентраціями sTfR – 0; 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1; 2 мкг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові. Інкубували 1 год. при 30°C. Лунки відмивали від надлишку незв’язаних реагентів, вносили в них 100 мкл ензимного кон’югату та інкубували 1 год. при 30°C для утворення на твердій фазі комплексу

АТ-АГ- АТбіотинильоване - АТ- ензим. Потім лунки знов відмивали від надлишку незв’язаних реагентів і вносили 100 мкл субстратного розчину, інкубували 10 хв. при 30°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Оскільки перед процедурою дослідження зразки сироватки крові були попередньо розведені буферним розчином в 50 разів, а стандарти – в 10 разів, при розрахунку кінцевих результатів враховували фактор розведення (x5). Чутливість набору < 0,05 мкг/мл, коефіцієнт варіації < 10%.

Розраховували індекс sTfR /log Феритин (> 1,5 - латентний дефіцит заліза) [107], який позначається, як дефіцит заліза без анемії, коли відсутні зміни в показниках червоного паростка периферійної крові [76, 139].

Рентгенологічні дослідження (оглядова рентгенографія органів грудної клітки) була виконана дітям групи дослідження за показами з метою

диференційної діагностики БА із ускладненнями та супутньою патологією. Рентгенологічні дослідження виконували із використанням стандартних режимів та за загально визнаними методиками.

Усім дітям, хворим на БА, обов'язковим дослідженням функції зовнішнього дихання (ФЗД) було проведення спірометрії. Для проведення спірометрії використовували комп'ютерний спірограф «Spirolab III MIR» (Італія).

За добу до спірометрії хворим було відмінено усі препарати, які впливають на ФЗД. Спірометрію проводили в першій половині дня. Після 15 хвилинного відпочинку перед процедурою в сидячому положенні на ніс дитині одягали затискач, з метою запобігання відтоку повітря. Використовуючи одноразовий загубник, досліджуваного під'єднували до спірографа. Після 5 хвилин спокійного дихання дитина робила максимально глибокий видих, потім глибокий вдих і знову - видих, і знову - вдих. Задля достовірності результатів описані цикли проводились тричі [4].

Для того, аби визначити стан дихальної мускулатури проводили тест на визначення максимальної вентиляції легень (МВЛ) шляхом використання форсованого дихання протягом 15 секунд. Хворих із обструктивним типом порушення ФЗД, при проведенні МВЛ, мають феномен «повітряної пастки» (при форсованому диханні відбувається затримка повітря в легенях внаслідок звуження просвіту дихальних шляхів). При цьому відбувається зменшення дихального об'єму, зсув кривої МВЛ в інспіраторну зону. Нормальні показники МВЛ коливаються від 80-230 л у чоловіків і від 60-170 л у жінок. Норму розраховували за формулою: $МВЛ = ОФВ_1 * 35$.

Статистична обробка отриманих нами результатів проводилась за допомогою програми IBM SPSS Statistics, версія 12 (20) (ліцензійний № 9593869), що належить кафедрі інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Розраховували середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку показників (m). У разі якісних ознак розраховували частоту прояву (%) та її

стандартну похибку (m %). Для оцінки достовірності різниці значень між незалежними кількісними величинами при правильному розподілі використовували визначення критерію Стьюдента, для даних, що представлені у відсотках, – точний метод Фішера, а в інших випадках – за допомогою U-критерія Мана–Уїтні. За достовірні вважались значення $P < 0,05$. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для того, щоб визначити силу та напрямок зв'язку між показниками в досліджуваних групах використовували кореляційний аналіз (при параметричному розподілі даних – парну кореляцію Пірсона, а при непараметричному розподілі ознак – рангову кореляцію Спірмена). Для кількісної оцінки подій застосовували розрахунок показників відношення шансів та ризиків та його 95 % довірчий інтервал. Оцінку ступеня впливу факторних ознак проводили за показником відношення шансів (OR) із довірчим інтервалом 95 %.

2.2 Клінічна характеристика обстежених хворих

Відповідно до поставленої нами мети було обстежено 227 дітей віком від 6 до 17 років, хворих на БА. Середній вік обстежених хворих склав $(9,87 \pm 0,22)$ років (рис. 2.1).

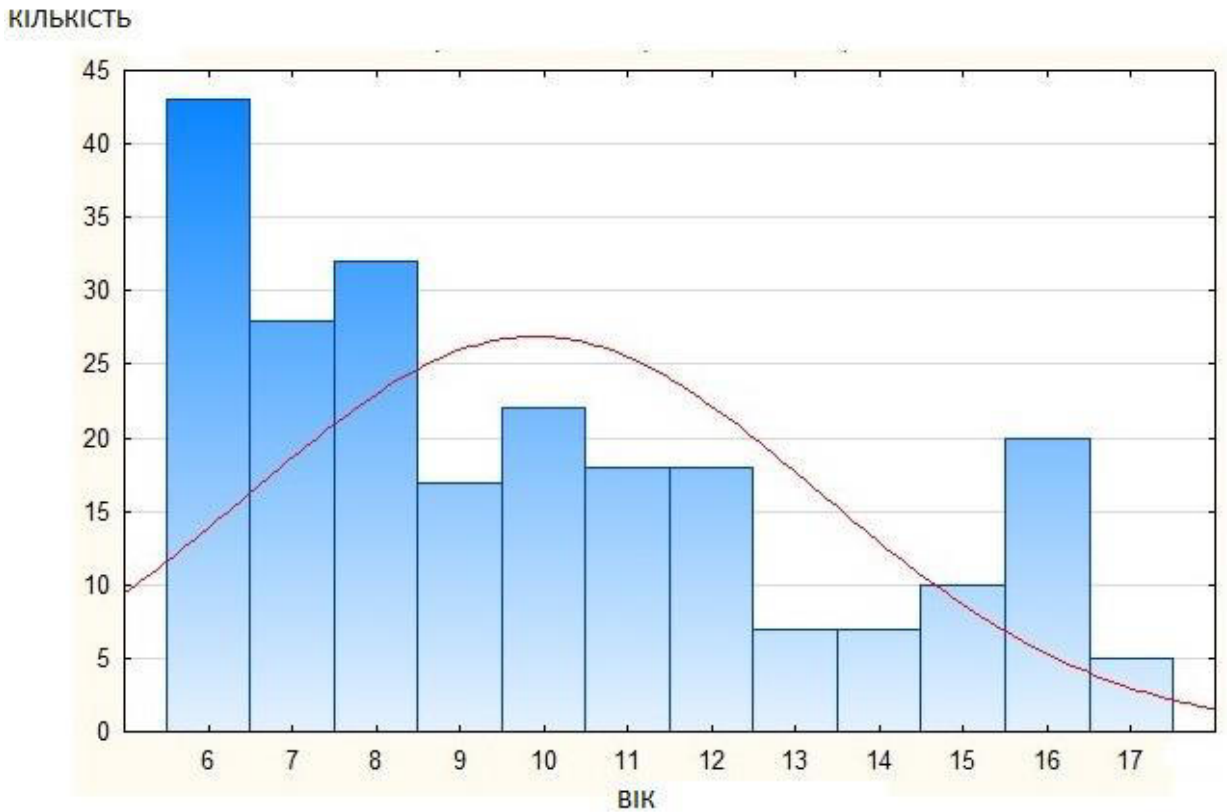


Рисунок 2.1 – Розподіл за віком дітей, які хворіють на алергічну бронхіальну астму.

Під спостереженням знаходилися 181 хлопчик ($79,73 \pm 0,50$ %) від загальної кількості обстежених хворих на БА) та 46 дівчаток ($20,27 \pm 1,98$ %). Всі обстежені діти були поділені на наступні вікові групи: від 6 до 11 років - 160 ($70,48 \pm 0,64$ %), від 12 до 17 років - 67 ($29,52 \pm 1,54$ %). Усі групи включали в себе дітей із БА обох статей: в групі від 6 до 11 років - 123 хлопчиків ($76,87 \pm 0,54$ %) та 37 дівчаток ($23,13 \pm 1,82$ %), від 12 до 17 років – 58 хлопчиків ($86,56 \pm 0,39$ %) та 9 дівчат ($13,44 \pm 2,53$ %). Проаналізувавши віковий склад обстежених дітей, було встановлено переважання хлопчиків у всіх вікових групах (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених дітей за статтю і віком

Вік обстежених	Основна група n = 227				Контрольна група n = 40			
	хлопчики		дівчатка		хлопчики		дівчатка	
	n	%	N	%	n	%	n	%
6-11 років, n = 160	123	76,87 ± 0,54*	37	23,13 ± 1,82	17	42,50 ± 1,16	10	25,00 ± 1,73
12-17 років, n = 67	58	86,56 ± 0,39	9	13,44 ± 2,53	9	22,50 ± 1,85	4	10,00 ± 3,0
Всього, n = 227	181	79,73 ± 0,5	46	20,27 ± 1,98	26	65,00 ± 0,73	14	35,00 ± 1,36

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до показників дітей із різних вікових груп.

В контрольну групу ввійшли 40 практично здорових дітей віком 6 –17 років (середній вік $(9,80 \pm 2,7)$ років), серед яких було 26 хлопчиків ($65,00 \pm 0,73$ %) та 14 дівчаток ($35,00 \pm 1,36$ %). В контрольну групу включали дітей без відхилень у показниках інструментальних та клініко-лабораторних досліджень, з відсутністю інфекційних захворювань у гострій фазі та за умов відсутності скарг та об'єктивних ознак хронічних чи спадкових захворювань. Відбір пацієнтів проводили на базі офтальмологічного відділення Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні.

Нашим дослідженням встановлено достовірне ($p \leq 0,05$) переважання змішаної етіології захворювання у пацієнтів вікової групи 6-11 років на 16,21 % та atopічного варіанту алергічної БА у пацієнтів 12-17 років ($52,23 \pm 0,95$ %) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених дітей залежно від віку пацієнтів та форми бронхіальної астми

Вікові групи	Форми бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
6-11 років, n = 160	19,37 ± 2,04 %	33,12 ± 1,42 %	47,55 ± 1,05 %*
12-17 років, n = 67	52,23 ± 0,95 %*	16,41 ± 2,25 %	31,34 ± 1,48 %
Всього, n = 227	29,07 ± 1,56 %	28,19 ± 1,59 %	42,73 ± 1,15 %

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна відносно до інших форм захворювання.

Проаналізувавши зв'язок між етіологією захворювання та статтю обстежених пацієнтів, було встановлено, що усі форми БА зустрічались майже з однаковою частотою як у хлопчиків, так і у дівчаток (табл. 2.3)

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених дітей залежно від статі пацієнтів та форми бронхіальної астми

Стать пацієнтів	Форми бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
Хлопчики, n = 181	32,43 ± 1,44 %	28,96 ± 1,56 %	37,98 ± 1,27 %
Дівчатка, n = 46	21,81 ± 1,89 %	38,19 ± 1,27 %	40,00 ± 1,22 %
Всього, n = 227	31,70 ± 1,46 %	28,62 ± 1,57 %	39,65 ± 1,23 %

Встановлено достовірне переважання персистуючого перебігу БА легкого ступеня в 2,4 рази, а середнього ступеня тяжкості в 2 рази у пацієнтів вікової групи 6-11 років, на відміну від дітей 12-17 років (табл. 2.4).

Таблиця 2.4 – Розподіл обстежених дітей по віку залежно від ступеня тяжкості бронхіальної астми

Тяжкість перебігу БА	Вікові групи			
	6-11 років		12-17 років	
	n	%	n	%
Інтермітуюча, n = 14	9	64,28 ± 0,86	5	35,72 ± 1,15
Персистуючий легкий, n = 123	89	72,35 ± 0,64 *	34	27,64 ± 1,55
Персистуючий середньої тяжкості, n = 64	45	70,31 ± 0,69 *	19	29,68 ± 1,43
Персистуючий тяжкий, n = 26	17	65,69 ± 0,85	9	34,60 ± 1,16

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інших ступенів тяжкості захворювання.

Проведеним дослідженням виявлено достовірне переважання персистуючого перебігу усіх ступенів тяжкості ($p \leq 0,01$) у пацієнтів чоловічої статі (табл. 2.5).

Таблиця 2.5 – Розподіл обстежених дітей по статі в залежності від ступеня тяжкості бронхіальної астми

Тяжкість перебігу БА	Стать пацієнтів			
	Хлопчики		Дівчатка	
	n	%	n	%
Інтермітуюча, n = 14	10	57,14 ± 0,86	4	42,86 ± 1,15
Персистуючий легкий, n = 123	96	69,91 ± 0,65*	27	30,09 ± 1,52*
Персистуючий середньої тяжкості, n = 64	51	75,0 ± 0,57*	13	25,0 ± 1,73*
Персистуючий тяжкий, n = 26	24	88,46 ± 0,36	2	11,54 ± 2,76

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інших ступенів тяжкості захворювання.

Вперше встановлену БА відзначали однаково часто в обох вікових групах. Стосовно дітей, що отримували базисну терапію контрольований (81,12 %), частково контрольований (80,00 ± 0,50 %) та неконтрольований варіанти перебігу (66,65 ± 0,70%) захворювання виявляли найчастіше у групі пацієнтів 6-11 років (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Розподіл дітей залежно від рівня контролю бронхіальної астми та віку

Рівень контролю БА	Вікові групи			
	6-11 років		12-17 років	
	n	%	n	%
Контрольована, n = 106	86	81,12*	20	18,88
Частково контрольована, n = 22	14	63,63 ± 0,50*	8	36,37 ± 1,40
Неконтрольована, n = 54	36	66,65 ± 0,70*	18	33,35 ± 1,62
Вперше встановлена, n = 45	26	57,77 ± 0,68	19	42,23 ± 1,20

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інших вікових груп.

Встановлено, що контрольований перебіг однаково часто виявлявся у пацієнтів із змішаною та неатопічною формою БА. Досягнути часткового контролю при атопічному варіанті БА вдавалось в 2 рази частіше відносно до інших форм захворювання. Неконтрольований перебіг відмічався достовірно ($p \leq 0,01$) частіше при неатопічній формі БА ніж при інших формах БА. Діти із вперше встановленою БА мали переважно змішану етіологію захворювання (табл. 2.7)

Серед обстежених дітей, хворих на БА, контрольований перебіг захворювання мали хлопчики (54,14 ± 0,92 %), частково контрольований дещо переважав у дівчат (21,73±1,89 %), порівняно з хлопцями (6,62 ± 3,75%), неконтрольований перебіг відмічався із однаковою частотою як у

хлопчиків ($25,41 \pm 1,71$ %), так і у дівчаток ($26,08 \pm 1,68$ %). Деяко більше пацієнтів із вперше встановленою БА було більше серед дівчат ($43,47 \pm 1,14$ %) (табл. 2.8).

Таблиця 2.7 – Розподіл обстежених дітей залежно від форми бронхіальної астми та рівня контролю захворювання

Рівень контролю БА	Форма бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана
	Атопічна	Неатопічна	
Контрольована, n = 106	0	$48,88 \pm 22,41$	$51,12 \pm 20,41$
Частково контрольована, n = 22	$59,5 \pm 5,81$	$27,00 \pm 5,83$	$13,50 \pm 4,59$
Неконтрольована, n = 54	$18,83 \pm 4,77$	$47,81 \pm 5,86^*$	$33,36 \pm 5,54$
Вперше встановлена, n = 45	$22,13 \pm 4,83$	$35,21 \pm 5,67$	$42,66 \pm 5,89^*$

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інших форм захворювання.

Таблиця 2.8 – Розподіл обстежених дітей залежно від статі та рівня контролю бронхіальної астми

Рівень контролю БА	Стать пацієнтів			
	Хлопчики, n = 181		Дівчатка, n = 46	
	n	%	n	%
Контрольована, n = 106	98	$54,14 \pm 0,92^*$	4	$8,69 \pm 3,24$
Частково контрольована, n = 22	12	$6,62 \pm 3,75$	10	$21,73 \pm 1,89$
Неконтрольована, n = 54	46	$25,41 \pm 1,71$	12	$26,08 \pm 1,68$
Вперше встановлена, n = 45	25	$13,81 \pm 2,49$	20	$43,47 \pm 1,14$

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інших варіантів контролю БА.

Визначено, що тяжкі загострення достовірно частіше зустрічались у

пацієнтів із БА змішаної етіології ($50,00 \pm 5,75$ %), а легкі - у хворих із неатопічним варіантом БА ($51,44 \pm 8,46$ %). Питома вага випадків надважких загострень захворювання (загроза асфіксії) становила майже рівнозначну частку у дітей, хворих на БА, із різними етіологічними чинниками в анамнезі (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Розподіл пацієнтів за тяжкістю бронхіальної астми залежно від форми захворювання

Форма бронхіальної астми		Тяжкість загострення			
		Легке, n = 42	Середнє, n = 79	Тяжке, n = 83	Загроза асфіксії, n = 23
Алергічна	Атопічна, n = 66	$28,56 \pm 7,63$	$31,95 \pm 5,47$	$27,62 \pm 5,11$	$35,28 \pm 3,41$
	Неатопічна, n = 63	$51,44 \pm 8,46^*$	$31,93 \pm 5,48$	$22,36 \pm 4,77$	$29,43 \pm 3,33$
Змішана, n = 98		$20,00 \pm 6,77$	$36,12 \pm 5,67$	$50,00 \pm 5,75^*$	$35,28 \pm 3,41$

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна відносно до інших форм захворювання.

У обстежених пацієнтів при контрольованому перебігу достовірно частіше відмічались легкі загострення БА ($63,27 \pm 19,23$ %), а при частково контрольованому – загострення середнього ступеня тяжкості ($55,50 \pm 7,03$ %). У дітей, хворих на БА, без достатнього контролю перебігу захворювання загострення носили тяжкий характер у $64,35 \pm 5,55$ % випадків. Пацієнти із вперше встановленим діагнозом БА найчастіше мали середньотяжкі загострення (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Розподіл пацієнтів за тяжкістю бронхіальної астми та рівнем контролю захворювання %

Рівень контролю	Ступінь загострення			
	легкий	середній	тяжкий	загроза асфіксії
Контрольована, n = 106	63,27±19,23*	36,73 ±19,23	0	0
Частково контрольована, n = 22	23,82 ± 6,03	55,50 ±7,03*	17,28 ± 5,19	3,40 ± 2,78
Неконтрольована, n = 54	4,12 ± 2,31	19,22 ± 4,49	64,35±5,54*	12,31±3,83
Вперше виявлена, n = 45	23,34 ± 4,97	42,07 ±5,84*	27,14 ± 5,33	7,45 ± 3,31
Всього, n= 227	17,1 ± 2,68	36,20 ± 3,37	38,40 ± 3,44	8,3 ± 1,99

Примітка. * - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна відносно до інших ступенів загострення.

У дітей, хворих на БА, при клінічному обстеженні було виявлено емфізематозне здуття грудної клітки у 134 дітей (59,03 ± 3,48 %), утруднення носового дихання – у 123 хворих (54,18 ± 3,51 %), кашель – у 171 (75,33 ± 3,03 %), свистяче дихання– у 135 (59,47 ± 3,48 %), задишка при фізичному навантаженні – у 146 дітей (64,31 ± 3,41 %), у спокої – у 57 хворих (25,11 ± 3,11 %), наявність дихальної недостатності I ступеня – у 112 хворих (49,33 ± 3,54 %), II ступеню – у 68 хворих (29,95 ± 3,29 %) (табл. 2.11).

Клінічні прояви захворювання в обстежених дітей залежали від перебігу БА (табл. 2.12). Таким чином, при інтермітуючому перебігу БА емфізематозне здуття грудної клітки відзначали лише у 4 дітей (28,57 ± 11,58 %) на відміну від персистуючого перебігу, де емфізематозну грудну клітку виявлено у 122 хворих (57,27 ± 3,55 %). Кашель, як один із основних симптомів БА, спостерігався у 9 дітей (64,28 ± 12,41 %) із інтермітуючим

перебігом та у 136 пацієнтів ($63,84 \pm 3,48$ %) із персистоючим перебігом даного захворювання. Затруднене носове дихання відмічалось як при інтермітуючому ($50,00 \pm 12,50$ %), так і при персистоючому ($51,17 \pm 3,68$ %) перебігу БА. При інтермітуючому перебігу БА у $57,14 \pm 12,11$ % дітей була відсутня задишка та у $71,42 \pm 11,57$ % випадків відсутня дихальна недостатність, на відміну від персистоючої БА, де відсутність задишки спостерігалась лише у $10,79 \pm 2,18$ %. Свистяче дихання відзначали у 5 дітей ($35,71 \pm 12,11$ %) із інтермітуючим перебігом та у 123 дітей ($57,74 \pm 3,65$ %) із персистоючим перебігом БА.

Таблиця 2.11 – Клінічна характеристика обстежених дітей хворих на бронхіальну астму

		Всі діти хворі на бронхіальну астму, абс. кількість	Всі діти хворі на бронхіальну астму, %
Ефізематозне здуття грудної клітки		134	$59,03 \pm 3,48$
Утруднене носове дихання		123	$54,18 \pm 3,51$
Наявність кашлю		171	$75,33 \pm 3,03$
Задишка	відсутня	24	$10,57 \pm 2,15$
	при фіз. навантаженні	146	$64,31 \pm 3,41$
	в спокої	57	$25,11 \pm 3,11$
Свистяче дихання		135	$59,47 \pm 3,48$
Наявність дихальної недостатності	відсутня	47	$20,7 \pm 2,67$
	I ступеня	112	$49,33 \pm 3,52$
	II ступеня	68	$29,95 \pm 3,27$

Таблиця 2.12 – Клінічна характеристика дітей, хворих на бронхіальну

астму, в залежності від перебігу захворювання

Клінічні прояви		Діти з інтермітуючою бронхіальною астмою, n=14		Діти з персистоючою бронхіальною астмою, n=213	
		n	%	n	%
Емфізематозне здуття грудної клітки		4	28,57 ± 1,58	122	57,27 ± 0,86*
Утруднене носове дихання		7	50,00 ± 12,50	109	51,17 ± 0,97
Наявність кашлю		9	64,28 ± 12,41	136	63,84 ± 3,48
Задишка	відсутня	8	57,14 ± 12,11	23	10,79 ± 2,18*
	при фіз. навантаженні	5	35,71 ± 11,57	119	55,86 ± 3,65
	в спокої	1	7,14 ± 2,44	71	33,33 ± 3,48*
Свистяче дихання		5	35,71 ± 12,11	123	57,74 ± 3,65
Наявність дихальної недостатності	відсутня	10	71,42 ± 11,57	22	10,32 ± 2,18*
	I ступеня	3	21,42 ± 10,81	117	54,92 ± 3,66
	II ступеня	1	7,14 ± 2,44	74	34,74 ± 3,53*

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до інтермітуючого перебігу БА.

Усім дітям основної та контрольної груп, був проведений загальний аналіз крові, де було визначено рівень гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів та ШОЕ.

Як видно з табл. 2.13, показники лейкоцитів та ШОЕ достовірно вище ($p \leq 0,01$) у дітей, хворих на БА за аналогічні показники здорових дітей.

Таблиця 2.13 - Значення основних показників загального аналізу крові обстежених дітей ($M \pm m$)

Показники	Всі діти, хворі на БА, n = 227	Здорові діти, n = 40
Гемоглобін, г/л	137,20 ± 3,62	136,90 ± 0,50
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,04 ± 0,29	4,09 ± 0,07
Лейкоцити, $10^9/л$	7,20 ± 1,69*	6,54 ± 0,20
Тромбоцити, $10^{12}/л$	268,51 ± 3,76	261,51 ± 9,49
ШОЕ, мм/год	12,52 ± 2,70*	6,72 ± 0,27

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до показників здорових дітей.

Як видно з таблиці 2.14, показники лейкоцитів ($7,20 \pm 0,10 \cdot 10^9/л$) та ШОЕ ($13,32 \pm 0,21$ мм/год) достовірно вище ($p \leq 0,01$) у дітей, хворих на БА ніж показники здорових дітей ($6,54 \pm 1,58 \cdot 10^9/л$ та $6,72 \pm 2,81$ мм/год відповідно). Порівнявши вміст лейкоцитів та ШОЕ залежно від форми БА виявлено, що при atopічному варіанті алергічної БА вміст лейкоцитів нижче, ніж при інших формах, а ШОЕ – достовірно був вищим при IgE-незалежному варіанті алергічної БА. Усім обстежуваним проводилось визначення рівня СРП як одного із основних маркерів синдрому запальної відповіді. Рівень СРП у дітей, хворих на БА, був вищий ($10,34 \pm 0,15$ г/л) в 2,5 рази, у порівнянні зі здоровими дітьми контрольної групи ($4,20 \pm 1,54$ г/л). Дослідивши його вміст залежно від форми захворювання, було встановлено, що при неatopічному варіанті захворювання вміст СРП достовірно ($p \leq 0,05$) вище, ніж при інших етіологічних формах БА (табл. 2.14).

Провівши порівняння вмісту лейкоцитів та ШОЕ залежно від ступеня тяжкості БА встановлено, що при atopічному варіанті БА вміст лейкоцитів був нижчим, ніж при інших формах, а ШОЕ – достовірно вище при персистуючому тяжкому перебігу БА. Дослідивши вміст СРП у дітей, хворих

на БА, було встановлено, що при тяжкому перебігу захворювання вміст СРП був достовірно ($p \leq 0,05$) вищим, ніж при інших варіантах перебігу БА (табл. 2.15).

Таблиця 2.14 – Характеристика синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від форми захворювання ($M \pm m$)

Форми БА		Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	СРП, г/л
Алергічна	Атопічна, n = 66	$6,95 \pm 0,18^{**}$	$11,68 \pm 0,34$	$9,54 \pm 0,21$
	Неатопічна, n = 63	$7,45 \pm 0,24$	$14,24 \pm 0,36^{**}$	$10,31 \pm 0,23^{**}$
Змішана, n = 98		$7,54 \pm 0,17$	$12,00 \pm 0,27$	$9,54 \pm 0,18$
Всі діти із БА, n=227		$7,20 \pm 0,10^*$	$13,32 \pm 0,21^*$	$10,34 \pm 0,17^*$
Здорові діти, n=40		$6,54 \pm 1,58$	$6,72 \pm 2,81$	$4,20 \pm 1,54$

Примітки:

- * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна відносно до показників інших етіологічних форм захворювання.

Таблиця 2.15 – Характеристика синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості захворювання ($M \pm m$)

Ступінь тяжкості	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	СРП, г/л
1	2	3	4
Інтермітуюча, n=14	$6,8 \pm 1,65$	$11,68 \pm 0,35$	$7,23 \pm 1,64$
Персистуюча легка, n=123	$7,0 \pm 1,80$	$12,00 \pm 0,28$	$9,54 \pm 0,22$
Персистуюча середнього ступеня тяжкості, n=64	$7,54 \pm 0,18$	$12,43 \pm 2,70$	$9,72 \pm 1,76$

Продовження таблиці 2.15

1	2	3	4
Персистуюча тяжка, n=26	8,13 ± 1,91	14,24 ± 0,37**	10,31 ± 0,24**
Всі діти із БА, n=227	7,20 ± 1,68*	13,32 ± 0,21*	10,34 ± 0,15*
Здорові діти, n=40	6,54 ± 1,58	6,72 ± 2,81	4,20 ± 1,54

Примітки:

1. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до показників здорових дітей;
2. ** - $p \leq 0,05$ - різниця вірогідна відносно до показників інших ступенів тяжкості захворювання.

При всіх формах БА в запальний процес втягуються опасисті клітини і еозинофіли, які являються ключовими ефektorними клітинами запальної реакції та можуть слугувати біологічними маркерами запального процесу при БА [8]. Враховуючи це, у нашому дослідженні ми проаналізували рівні еозинофілів у периферичній крові. Виявилось, що у дітей, хворих на БА, рівень еозинофілів у периферичній крові склав $8,56 \pm 2,41$, що є достовірно вищим ($p \leq 0,01$), ніж у групі здорових дітей ($2,88 \pm 1,31$). Встановлено, що при atopічному варіанті БА достовірно частіше відмічався високий вміст еозинофілів в периферичній крові (у $58,33 \pm 6,35$ % випадків), а при неатопічній БА переважала мінімальна еозинофілія ($55,56 \pm 6,25$ %). Що стосується змішаної етіології захворювання не відзначалось достовірної різниці у рівні еозинофілів: у рівнозначних частинах відзначалась мінімальна, помірна та висока еозинофілія (табл. 2.16).

У дітей, хворих на неатопічну форму алергічної БА, вміст загального IgE достовірно ($p \leq 0,001$) вищий в 19,7 разів порівняно із здоровими дітьми.

Крім того, у дітей, хворих на atopічну форму БА, вміст загального IgE достовірно ($p \leq 0,001$) вищий на 66,06 % ніж у пацієнтів із змішаною формою

захворювання та на 14,28 %, нижчий порівняно із неатопічною формою БА (табл. 2.17).

Таблиця 2.16 – Частота виявлення еозинофілів у периферичні крові обстежених залежно від форми бронхіальної астми (М ± m%)

Рівень еозинофілів	Форма бронхіальної астми		
	Алергічна		Змішана, n = 98
	Атопічна, n = 66	Неатопічна, n = 63	
Мінімальний	11,67 ± 4,13	55,56 ± 6,25*	28,57 ± 5,14
Помірний	30,00 ± 5,91	28,57 ± 5,68	40,26 ± 5,58
Високий	58,33 ± 6,35*	15,87 ± 4,61	31,17 ± 5,27

Примітка. * - $p \leq 0,01$ - різниця вірогідна відносно до показників атопічної та неатопічної форми алергічної БА.

Таблиця 2.17 – Вміст загального IgE в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від форми захворювання (М ± m)

Форма БА		Загальний IgE, МО/мл
Алергічна	Атопічна, n = 66	660,24 ± 5,62**
	Неатопічна, n = 63	770,63 ± 4,07*
Змішана, n = 98		224 ± 3,08
Здорові діти		38,91 ± 0,63

Примітки:

- * - $p \leq 0,001$ - різниця вірогідна відносно до показників здорових дітей;
- ** - $p \leq 0,001$ - різниця вірогідна відносно до показників неатопічної та змішаної БА.

Резюме

Нами було виявлено, що серед 227 обстежених з БА, дітей віком від 6 до 11 років було у 2,38 разів більше, ніж пацієнтів з БА віком від 12 до 17 років. Було встановлено переважання кількості хлопчиків, хворих на БА над

кількістю дівчат в чотири рази.

Пацієнти були розподілені нами на три репрезентативні групи відповідно до форми БА: алергічну, що була розділена на IgE-залежну ($31,70 \pm 2,98$ %) та IgE-незалежну ($28,62 \pm 3,27$ %), та змішану ($39,65 \pm 3,43$ %). Вони зустрічались як у хлопчиків, так і у дівчаток рівнозначно часто. Нами встановлено, що персистуючий перебіг БА легкого та середнього ступеня тяжкості реєструвався достовірно частіше ($p \leq 0,01$) у дітей вікової групи 6-11 років, на відміну від пацієнтів 12-17 років.

Проведеним дослідженням було встановлено, що контрольований перебіг спостерігався лише у пацієнтів 6-11 років, персистуючий перебіг усіх ступенів тяжкості достовірно частіше відмічався у пацієнтів чоловічої статі, а важкий персистуючий перебіг БА визначався лише у хлопчиків. Персистуючий перебіг легкого та середнього ступеня тяжкості відмічався у 2,5 рази частіше, ніж інтермітуючий та персистуючий тяжкий перебіг БА. Також було виявлено, що при контрольованому перебігу загострення мали легку та середню ступінь тяжкості.

Залишаються не вирішеними питання контролю БА, які чинники є тригерними в розвитку загострень захворювання, визначають їх тривалість та ступінь тяжкості.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях: [22, 27, 28].

РОЗДІЛ 3

РІВЕНЬ ЗАЛІЗОВМІСНИХ БІЛКІВ, ЇХ РЕЦЕПТОРІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ТА КОНТРОЛЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

Дефіцит заліза латентний (дефіцит заліза без змін показників червоного паростка в периферичні крові) або явний - залізодефіцитна анемія (ЗДА), на відміну від більшості інших анемій, частіше не супроводжується зменшенням кількості еритроцитів [17, 32]. Вважається, що анемія може бути фактором ризику загострення астматичних нападів, оскільки залізо в складі гемоглобіну полегшує транспортування кисню (O₂) та двоокису вуглецю, здійснює інактивацію оксиду азоту (NO), а також відіграє роль буфера [81].

Виявити дефіцит заліза без анемії можливо при визначенні рівня сироваткового заліза, загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗЗ) та латентної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЛЗЗЗ), коефіцієнта насичення трансферину залізом (КНТ), феритину, розчинних рецепторів трансферину (sTfR), відношення sTfR до феритину (sTfR /log Феритин) [77, 141, 142, 144].

Основні залізотранспортні функції виконує білок трансферин. В нормі насичення трансферину залізом складає біля 30 %. Зниження відсотка насичення трансферину залізом (що є наслідком зниження концентрації заліза і підвищення концентрації трансферину) вказує на анемію, що обумовлена недостатнім надходженням заліза [144]. Визначення розчинних рецепторів трансферину може допомогти у проведенні диференційної діагностики залізодефіцитної анемії від анемії, пов'язаної із хронічними хворобами. При залізодефіцитній анемії кількість рецепторів трансферину

збільшена, а при анемії, пов'язаній із хронічними хворобами, знижена або нормальна[112, 132].

Не вирішеними на даний момент питаннями є наявність взаємозв'язку між рівнем залізовмісних білків сироватки крові та їх рецепторів із маркерами активності запального процесу залежно від ступеня тяжкості, рівнів контролю бронхіальної астми у дітей. Тому рівні залізовмісних білків сироватки крові та їх рецепторів в організмі, поліфункціональна роль еритроцитів, маркери активності запального процесу при БА, їх значення в механізмах адаптації і компенсації при гіпоксії стало причиною наступної частини нашої роботи.

Задля вирішення поставлених завдань ми сформували групу дослідження, до якої увійшли 144 дитини проспективного етапу та групу порівняння із 40 практично здорових дітей. 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 (n= 70) та діти, хворі на БА із залізодефіцитною анемією (n= 17).

3.1 Рівень в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залізовмісних білків та їх рецепторів залежно від періоду захворювання та ступеня контролю

Дітям групи дослідження та групи порівняння визначали показники обміну заліза, куди було включено рівні сироваткового заліза, загальну та латентну залізоzv'язуючу здатність сироватки. У дітей, хворих на БА, нами було виявлено достовірне ($p < 0,01$) підвищення ЗЗЗЗ в групі, що мали дефіцит заліза без анемії та в групі з дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. Крім того, було виявлено підвищення і ЛЗЗЗ в групі, що мали дефіцит заліза без анемії на 14,41 % та на 18,83 % в групі з дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. Також рівні сироваткового заліза були достовірно вищі

($p < 0,01$) у дітей із дефіцитом заліза без анемії на 22,31% відносно до дітей, хворих на БА, із дефіцитом заліза (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Рівень сироваткового заліза, загальної та латентної залізовв'язуючої здатності, у обстежених дітей залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза сироватки крові

Групи дітей	Залізо, мкмоль/л	Загальна залізовв'язуюча здатність, мкмоль/л	Латентна залізовв'язуюча здатність, мкмоль/л
Нормальний вміст заліза, n=57	14,55±0,41	59,81±1,64	45,26±1,59
Дефіцит заліза без анемії, n=70	12,64±0,91*,**	63,01±2,28*	50,36±2,85*
Дефіцит заліза з анемією n=17	9,82±0,42*	62,92±1,54*	53,10±1,48*
Здорові діти, n=40	15,8±0,40	58,9±0,89	43,10±0,77

Примітки:

1. * - $P < 0,01$ різниця вірогідна відносно до здорових дітей;
2. ** - $P < 0,01$ різниця вірогідна відносно до групи з дефіцитом заліза.

При обстеженні дітей, із різним вмістом заліза нами було виявлено, що КНТ в групі із дефіцитом заліза нижчий на 42 %, в групі із дефіцитом заліза без анемії нижчий на 25,7 %, в групі із нормальним вмістом заліза нижчий на 10 % у дітей, хворих на БА, порівняно із здоровими дітьми. Рівень феритину був на 19,6 % нижчим, а sTrfR в 2,5 рази та sTfR /log Феритин в 2,8 рази були

вищими в групі дітей, хворих на БА, із дефіцитом заліза порівняно із здоровими дітьми ($P < 0,01$). При цьому КНТ в 1,5 рази та рівень феритину в 1,4 рази були достовірно ($P < 0,05$) вищими, а розчинні рецептори трансферину в 2,5 рази та відношення РТФ до феритину в 2,8 рази нижчими у групах з нормальним вмістом заліза відносно до групи із дефіцитом заліза (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Рівні коефіцієнту насичення трансферину залізом, феритину, розчинних рецепторів трансферину, відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину у обстежених дітей залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза сироватки крові

Групи дітей	КНТ, %	Феритин, мкг/л	sTfR, мг/л	sTfR / log Феритин
Нормальний вміст заліза, n=57	24,34±0,83*,**	27,28±3,72**	1,81±0,2**	1,26±0,13**
Дефіцит заліза без анемії, n=70	20,12±1,94*,**	27,28±5,87	2,63±0,77	1,87±0,62
Дефіцит заліза з анемією n=17	15,61±0,66*	18,97±0,85*	4,61±1,12*	3,61±0,87*
Здорові, n=40	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітки:

1. * - $P < 0,01$ різниця вірогідна відносно до здорових дітей;
2. * - * $P < 0,01$ різниця вірогідна відносно до групи з дефіцитом заліза.

Проаналізувавши розподіл дітей, хворих на БА, із різним вмістом заліза залежно від ступеня тяжкості захворювання нами було встановлено, що на тлі нормального вмісту заліза та дефіциту заліза без анемії персистуюча тяжка БА зустрічалась вдвічі рідше, ніж персистуюча легка та середньотяжка БА, окрім того персистуючий тяжкий перебіг захворювання на тлі дефіциту заліза спостерігався в чотири рази частіше відносно до дітей із персистуючою легкою та середньотяжкою БА ($P < 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, із різним вмістом сироваткового заліза залежно від ступеня тяжкості захворювання

Діти, хворі на БА, n= 144		Ступінь тяжкості БА		
		Персистуюча легка n=57	Персистуюча середньотяжка n=61	Персистуюча тяжка n=26
Нормальний вміст заліза, n=57	n	25	26	6
	%	17,36 ± 2,18	18,05 ± 2,13	4,17 ± 2,18*
Дефіцит заліза без анемії, n=70	n	30	32	8
	%	20,83 ± 1,94	22,22 ± 1,87	4,87 ± 2,10*
Дефіцит заліза з анемією n=17	n	2	3	12
	%	2,08 ± 1,62	1,39 ± 0,35	8,33 ± 3,32*

Примітка. * - $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до дітей із персистуючою легкою та середньотяжкою БА.

У дітей, хворих на БА, рівні контролю над захворюванням знаходились у взаємозв'язку із різними ступенями дефіциту заліза. Так у хворих із дефіцитом заліза без анемії неконтрольований перебіг БА відмічався в 4,8 рази частіше відносно до групи хворих із нормальним вмістом заліза, а у хворих із дефіцитом заліза в 100 % випадків спостерігався неконтрольований перебіг ($P < 0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза сироватки крові та рівня контролю захворювання

Діти, хворі на БА, n=144		Рівень контролю БА	
		Контрольований перебіг	Неконтрольований перебіг
Нормальний вміст заліза, n=57	n	52	5
	%	36.11 ± 1,33	3.47 ± 2,29
Дефіцит заліза без анемії, n=70	n	46	24
	%	31.94 ± 1,46	16.67 ± 2,24*
Дефіцит заліза з анемією n=17	n	0	17
	%	0	11.81 ± 2,73*

Примітка. * - $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до групи із нормальним вмістом заліза.

Провівши порівняння показників ферокінетики із ступенями тяжкості БА нами було встановлено, що показники сироваткового заліза в 1,6 рази та рівні феритину в 1,4 рази були нижчими, у дітей, хворих на БА, із

персистуючим тяжким перебігом відносно до групи із легкою БА. ($P < 0,05$). Водночас, як ЛЗЗЗ на 17 % та sTfR /log Феритин на 52 % були підвищеними у дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом відносно до групи із легкою БА (Табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Показники гемопоезу та ферокінетики у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання

Показники	Ступінь тяжкості БА		
	Персистуюча легка n=57	Персистуюча середньотяжка n=61	Персистуюча тяжка n=26
Залізо, мкмоль/л	14,39±1,5	13,32±1,35	8,83±1,02*
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	60,39±2,31	61,68±2,61	65,49±2,59
ЛЗЗЗ, мкмоль/л	42,00±3,21	48,35±3,62	50,67±2,22*
КНТ, %	22,87±2,89	21,69±2,84	17,04±3,85
Феритин, мкг/л	27,84±3,7	26,06±3,71	20,41±2,12*
sTfR, мг/л	2,16±0,49	2,5±1,05	3,41±1,57
sTfR /log Феритин	1,22±0,39	1,8±0,83	2,58±1,31*

Примітка. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до групи із легкою БА.

Так, як при загостренні БА втрачається контроль над захворюванням та пацієнти потребують перегляду базисної терапії, для покращення репрезентативності груп дослідження всі обстежені діти за рівнем контролю БА були поділені на 2 групи: із контрольованим та неконтрольованим перебігом. Рівні контролю над захворюванням знаходились у взаємозв'язку із показниками ферокінетики хворих на БА. Так, рівні сироваткового заліза

були на 24,8 % нижчими, КНТ на 17,5 % нижчим, а sTfR на 46 % та sTfR /log Феритин достовірно ($P < 0,05$) на 59 % підвищеними у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом відносно до групи із контрольованою БА (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Показники гемопоезу та ферокінетики у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання

Показники	Рівень контролю БА	
	Контрольована, n=98	Неконтрольована, n=46
Залізо, мкмоль/л	15,70±1,17	11,80±1,74*
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	61,15±2,58	62,91±1,86
ЛЗЗЗ, мкмоль/л	47,45±3,47	51,15±2,76
КНТ, %	21,49±1,57	17,72±1,96*
Феритин, мкг/л	28,02±1,82	22,62±1,74
sTfR, мг/л	2,03±0,41	3,79±1,3*
sTfR /log Феритин	1,11±0,29	2,71±0,37

Примітка. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із контрольованою БА.

Усіх обстежених дітей поділили на 2 групи, залежно від рівня індексу sTfR /log Феритин (де sTfR /log Феритин $> 1,5$ - дефіцит заліза без анемії). Встановлено, що в групі із неконтрольованим перебігом дефіцит заліза без анемії виявлявся в 3 рази частіше порівняно із дітьми, хворими на БА, із контрольованим перебігом (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Рівні індексу sTfR /log Феритин у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від рівня контролю захворювання

Показники sTfR /log Феритин	Рівень контролю БА	
	Контрольована, n=98	Неконтрольована, n=46
sTfR /log Феритин > 1,5	27 (1,80±0,25)	39 (2,97±0,93)
%	27,55±1,62	84,78±0,42*
sTfR /log Феритин < 1,5	71 (1,26±0,12)	7 (1,24±0,11)
%	72,45±0,6	15,22±2,36*

Примітка. * - P <0,05 різниця вірогідна відносно до групи із контрольованою БА

Залежно від рівня індексу sTfR /log Феритин (де sTfR /log Феритин > 1,5- дефіцит заліза без анемії) та ступенів тяжкості захворювання встановлено, що у дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом виявлявся дефіцит заліза без анемії на 16 % частіше порівняно із групою дітей середньотяжкого, та на 25 % частіше порівняно із групою дітей легкого перебігу (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Рівні індексу sTfR /log Феритин у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання

Показники sTfR /log Феритин	Ступінь тяжкості БА		
	Персистуюча легка n=57	Персистуюча середньотяжка n=61	Персистуюча тяжка n=26
sTfR /log Феритин > 1,5 (n)	26 (1,84±0,36)	32 (2,29±0,9)	16 (3,39±1,0)
%	45,61±1,09	51,67±0,96	61,54±0,79*
sTfR /log Феритин <1,5 (n)	31 (1,25±0,13)	29 (1,27±0,12)	10 (1,28±0,12)
%	54,39±0,91	48,33±1,03	38,46±1,26*

Примітка. * - $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до групи із персистою легкою та середньотяжкою БА.

3.2 Зміни еритроцитарних індексів залежно від ступеня тяжкості, рівня контролю бронхіальної астми у дітей

В залежності від показників MCV, мікроцитоз мав місце при персистою тяжкому перебігу БА втричі частіше, ніж нормоцитоз відносно до групи із персистою легкою та середньотяжкою БА ($P < 0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму залежно від середнього діаметру еритроцитів та ступеня тяжкості захворювання

Діти, хворі на БА, n= 144		Ступінь тяжкості БА		
		Персистою легка n=57	Персистою середньотяжка n=61	Персистою тяжка n=26
Нормоцитарна n=29	n	12	11	6
	%	9,03 ± 3,17	6,94 ± 3,66	4,17 ± 2,19
Мікроцитарна n=115	n	45	50	20
	%	31,25 ± 1,48	34,72 ± 1,37	13,89 ± 2,49*

Примітка. * $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до групи із персистою легкою та середньотяжкою БА.

Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу траплявся в 2 рази частіше відносно до групи хворих із контрольованою БА ($P < 0,05$) (Табл. 3.10).

Таблиця 3.10 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від середнього діаметру еритроцитів та рівня контролю захворювання

Діти, хворі на БА, із анемією, n=144		Рівень контролю БА	
		Контрольований перебіг n=98	Неконтрольований перебіг n=46
Нормоцитарна, n=29	n	21	8
	%	14,59 ± 2,42	5,56 ± 2,03*
Мікроцитарна, n=115	n	77	38
	%	53,47 ± 0,93	26,39 ± 1,67*

Примітка. * - P <0,05 різниця вірогідна відносно до групи із контрольованою БА.

При дослідженні цитометричних показників еритроцитів, а саме MCV-середнього об'єму еритроцита нами виявлено, що всі діти, хворі на БА, мали достовірно (p<0,01) нижчі показники MCV на 15,32 %, рівнозначно як у хлопчиків так і у дівчаток, порівняно з практично здоровими дітьми (табл. 3.11).

Таблиця 3.11 – Цитометричні показники гемопоезу у обстежених дітей залежно від статі

Групи дітей, хворих на БА	MCV, фл M ± m	Розмір еритроцитів	
		Нормоцитоз, MCV 80-100 фл	Мікроцитоз, MCV < 80 фл
		n	n
Всі діти, хворі на БА, n=144	82,07 ± 2,69*	29	115
Хлопчики, n=118	82,07 ± 2,61*	22	96

Продовження таблиці 3.11

1	2	3	4
Дівчатка, n=26	82,05 ± 2,84*	7	19
Практично здорові діти, n=40	96,9 ± 0,74	40	-

Примітка. * p < 0,01 - різниця вірогідна відносно до здорових дітей.

При розподілі дітей по рівню MCV в залежності від віку виявилось, що зниження середнього об'єму еритроцита спостерігалось у всіх вікових групах та найбільш значущі порушення виявлялись в групі 12 – 17 років, на 15,67 % нижчі порівняно із практично здоровими дітьми (табл. 3.12).

Таблиця 3.12 – Цитометричні показники гемопоезу у обстежених дітей залежно від віку

Групи дітей, хворих на БА	MCV, фл M±m	Розмір еритроцитів	
		Нормоцитоз, MCV 80-100 фл	Мікроцитоз, MCV < 80 фл
		n	n
Всі діти, хворі на БА n=144	82,07 ± 2,69*	29	115
6 – 11 років, n=96	82,26±2,58*	22	96
12 – 17 років, n=48	81,71±2,74*	7	19
Практично здорові діти, n=40	96,9±0,74	40	-

Примітка. *p < 0,01 різниця вірогідна відносно до здорових.

Як видно з таблиці 3.13, у дітей, хворих на БА, показник MCV в групі з дефіцитом заліза без анемії був на 14,57 % нижчим порівняно із здоровими дітьми. Рівень гемоглобіну у дітей, хворих на БА, практично не відрізнявся від показників здорових дітей. Проаналізувавши кількість еритроцитів нами не було виявлено достовірної різниці між здоровими та хворими дітьми. (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 – Показники гемопоезу у обстежених дітей залежно від вмісту сироваткового заліза ($M \pm m$)

Групи дітей	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	MCV, фл	MCH, пг/еритр.
Нормальний вміст заліза, n=57	139,23±5,69*	4,04±0,31	84,31±2,89	31,9±1,83
Дефіцит заліза без анемії, n=70	128,43±7,37	3,87±0,29	82,78±4,17	30,82±2,3
Дефіцит заліза, n=17	128,71±10,91	3,84±0,8	83,67±3,81	31,49±2,25
Здорові діти, n=40	127,5±1,34	3,94±0,04	96,9±0,74	32,5±0,41

Примітка. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових.

При розподілі дітей, хворих на БА, в залежності від розмірів еритроцитів, виявилось, що мікроцитоз відмічався в 2 рази частіше в групі дефіциту заліза без анемії та в 9 разів частіше в групі дефіциту заліза відносно до пацієнтів із нормоцитозом (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, за розміром еритроцитів та вмістом заліза сироватки крові

Діти, хворі на БА		Розмір еритроцитів	
		Нормоцитоз, MCV 80-100 фл	Мікроцитоз, MCV < 80 фл
Всі обстежені діти, хворі на БА, n=144	n	29	115
	%	20,14 ± 1,99	79,86 ± 6,84*
Нормальний вміст заліза, n=57	n	54	3
	%	94,73 ± 1,29	5,26 ± 0,50*
Дефіцит заліза без анемії, n=70	n	23	47
	%	32,64 ± 1,43	67,36 ± 2,29*
Дефіцит заліза, n=17	n	3	14
	%	9,72 ± 3,04	90,28 ± 0,58*

Примітка. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із нормоцитозом.

Резюме

Нами показано, що вміст гемоглобіну та еритроцитів периферичної крові не є абсолютними маркерами контролю над захворюванням та на них не завжди можна спиратись при оцінці показників дефіциту заліза у дітей, хворих на БА. У пацієнтів без наявності анемії не було достовірної різниці між здоровими та хворими дітьми різних вікових груп за вмістом гемоглобіну та еритроцитів периферичної крові.

У обстежених дітей, хворих на БА, з наявністю дефіциту заліза виявлено нижчі показники сироваткового заліза на 24,55 %, та підвищення ЗЗЗЗ сироватки на 7,56 % і ЛЗЗЗ сироватки на 17,11 % вище відносно до здорових дітей. Крім того, було виявлено підвищення ЛЗЗЗ сироватки в групі, що мали дефіцит заліза без анемії на 14,41 % та на 18,83 % в групі з дефіцитом заліза відносно до здорових дітей.

Доведено, що розрахунковий показник обміну заліза КНТ був нижчим на 30,8 % у обстежених дітей, хворих на БА, у порівнянні із здоровими

дітьми. Водночас, як sTfR /log Феритин у обстежених дітей із дефіцитом заліза було в 2,6 рази вищим відносно до здорових дітей. Виявлено, що КНТ в групі дітей, хворих на БА із дефіцитом заліза, дефіцитом заліза без анемії та нормальним вмістом заліза нижчі на 42 %, 25,7 % та 10 % відповідно у порівнянні із здоровими дітьми.

Встановлено, що на тлі нормального вмісту заліза та дефіциту заліза без анемії тяжкий персистуючий перебіг БА відмічався вдвічі рідше, ніж легкий та середньотяжкий персистуючий перебіг захворювання. Окрім того персистуючий тяжкий перебіг БА на тлі дефіциту заліза траплявся в чотири рази частіше відносно до дітей із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

У обстежених дітей, хворих на БА, рівні контролю захворювання знаходились у взаємозв'язку із ступенями дефіциту заліза. Так, у пацієнтів із дефіцитом заліза без анемії неконтрольований перебіг БА відмічався в 4,8 рази частіше відносно до групи дітей, хворих на БА, із нормальним вмістом заліза. У пацієнтів із дефіцитом заліза в 100 % випадків спостерігався неконтрольований перебіг.

Встановлено, що 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 відносно до пацієнтів із легким перебігом захворювання. Водночас, як ЛЗЗЗ сироватки та sTfR /log Феритин на 17 % та 52 % відповідно були підвищеними у дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом відносно до групи пацієнтів із легким персистуючим перебігом захворювання.

Доведено, що рівні контролю над захворюванням знаходились у взаємозв'язку із показниками ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА. Так, КНТ був на 17,5 % нижчим у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом відносно до групи із контрольованою БА. Що стосується sTrfR та sTfR /log Феритин, вони були достовірно вищими на 46 % та 59 % у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом відносно до

пацієнтів із контрольованою БА. Також, нашим дослідженням було встановлено, що в групі із неконтрольованим перебігом дефіцит заліза без анемії виявлявся в 3 рази частіше порівняно із дітьми, хворими на БА, із контрольованим перебігом.

Залежно від рівня індексу sTfR /log Феритин (де sTfR /log Феритин > 1,5 - дефіцит заліза без анемії) та ступенів тяжкості захворювання встановлено, що у обстежених дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом виявлявся дефіцит заліза без анемії на 16 % частіше порівняно із групою дітей середньотяжкого, та на 25 % частіше порівняно із групою пацієнтів із персистуючим легким перебігом захворювання.

Виявлено, що всі обстежені діти, хворі на БА, мали нижчі на 15,32 % показники MCV, рівнозначно як у хлопчиків так і у дівчаток, порівняно з групою контролю. Мікроцитоз мав місце при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше, ніж нормоцитоз відносно до групи із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

В залежності від віку, зниження MCV спостерігалось у всіх вікових групах та найбільш значущі порушення виявлялись в групі 12 – 17 років, де показники MCV були на 15,67 % нижчі порівняно із практично здоровими дітьми.

Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу відмічався в 2 рази частіше відносно до групи хворих із контрольованим перебігом БА. Залежно від вмісту заліза мікроцитоз реєструвався в 2 рази частіше в групі дефіциту заліза без анемії та в 9 разів частіше в групі дефіциту заліза відносно до пацієнтів із нормоцитозом.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях: [19, 22, 23].

РОЗДІЛ 4

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІВНЯ ЗАЛІЗОВМІСНИХ БІЛКІВ
СИРОВАТКИ КРОВІ ТА ЇХ РЕЦЕПТОРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ
МАРКЕРАМИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ БА**

Загальновідомо, що гіпоксія є одним із патогенетичних механізмів при БА. В умовах гіпоксії посилюється вироблення фактора, індукованого гіпоксією (HIF), що підвищує еритропоетичну активність та збільшує вміст заліза [10, 17]. На даний час встановлено, що активний запальний процес при БА стимулює вироблення у хворих підвищеного рівня маркерів активного запалення, таких, як: цитокіни (IL-6 IL-1b IL-8 TNF-a), білки гострої фази (СРБ, фібриноген, сурфактантний протеїн D), клітинні елементи (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити) [38, 112]. Також, секреція прозапальних цитокінів при гострій інфекції або хронічному захворюванні може змінити системний метаболізм заліза за допомогою надлишкового синтезу ключового залізорегуляторного гормону гепсидину, який пригнічує експорт заліза з клітин [10]. Прозапальні цитокіни впливають на процеси депонування і транспорту заліза. Встановлено, що ІЛ-6 пригнічує експресію білка феропортину на мембрані клітин-депо заліза (ентероцитів, гепатоцитів, макрофагів). Він відповідає за транспорт заліза з клітини назовні, при цьому при зменшенні вмісту феропортину порушується вивільнення заліза з депо [66]. Таким чином висока активність запального процесу при БА різнонаправлено впливає на метаболізм заліза та перебіг захворювання. Відомо, що більшість вищевказаних прозапальних цитокінів мають патогенетичне значення в розвитку анемії при захворюваннях, в основі яких лежить запалення інфекційного чи не інфекційного генезу. Подібний патогенетичний варіант анемії, що позначається як анемія хронічних захворювань, може мати місце, на думку багатьох дослідників, і при БА. [17, 74, 100, 120]. Тому наступною частиною нашої роботи стало визначення

наявності зв'язку між ступенями дефіциту заліза та показниками функції зовнішнього дихання, як маркерами активності БА.

4.1 Взаємозв'язок між рівнем залізовмісних білків сироватки крові та їх рецепторів із біохімічними маркерами активності запального процесу при БА

В залежності від віку розподіл показників синдрому запальної відповіді не виявив значущих відхилень у дітей, хворих на БА (n=144), між групами 6-11 років та 12-17 років. При цьому рівні ШОЕ та СРП - (норма до 5 мг/л) були в 2 рази, а інтерлейкін-6 в 1,6 рази вище у дітей, хворих на БА відносно до здорових (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Характеристика показників синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від віку пацієнтів ($M \pm m$)

Вікові групи	Лейкоцити, $10^9/л$	ШОЕ, мм/год	інтерлейкін-6, пг/мл	СРП, мг/л
6-11 років, n=96	6,98±2,84	13,5±6,94*	5,07±1,07*	8,02±2,31*
12-17 років, n=48	6,70±3,13	11,74±5,98*	4,72±1,18*	8,71±2,4*
Здорові діти, n=40	6,54 ± 1,59	6,72 ± 2,82	3,12±3,04	4,20±1,53

Примітка. * - $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових дітей.

Розподіл показників синдрому запальної відповіді в залежності від ступеня тяжкості захворювання показав, що у дітей, хворих на БА, усіх ступенів тяжкості були підвищені показники СРП, інтерлейкіну-6, та ШОЕ

порівняно із здоровими дітьми. Та найбільш виражені порушення спостерігались у дітей із персистоючим тяжким перебігом, де рівень ШОЕ був вищий на 53,46 %, показники СРП на 57,44 %, а рівні інтерлейкіну-6 на 47,11 % вищі відносно до здорових дітей (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 –Характеристика показників синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості захворювання (М ± m)

Ступінь тяжкості БА	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	ШОЕ, мм/год	Інтерлейкін-6, пг/мл	СРП, мг/л
Персистоюча легка, n=57	6,59±2,52	11,84±6,78*	4,77±0,99*	8,31±1,95*
Персистоюча середнього ступеня тяжкості, n=61	6,97±2,87	13,28±5,69*	4,73±1,05*	9,70±1,76*
Персистоюча тяжка, n=26	7,35±3,85	14,44±8,21*	5,9±1,07*	9,87±2,34*
Всі діти із БА, n=144	6,89±2,93	12,91±6,66*	4,95±1,12*	9,03±1,02
Здорові діти, n=40	6,54 ± 1,59	6,72 ± 2,82	3,12±3,04	4,20±1,53

Примітка. * - P <0,05 різниця вірогідна відносно до здорових.

При визначенні показників синдрому запальної відповіді нами встановлено, що у дітей, хворих на БА з контрольованим перебігом, рівні СРП на 49,6 %, а інтерлейкіну-6 на 31,72 % вищі порівняно із дітьми контрольної групи. Найбільш виразні зміни показників синдрому запальної відповіді виявлено у дітей, хворих на БА, в групі із неконтрольованим

перебігом, де рівні СРП були на 56,79 %, а інтерлейкіну-6 на 46 % вищі, відносно до здорових дітей (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 –Характеристика показників синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю БА	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Інтерлейкін-6, пг/мл	СРП, мг/л
Контрольована, n=98	$7,0 \pm 3,11$	$12,91 \pm 6,98$	$4,57 \pm 0,9^*$	$8,34 \pm 1,95^*$
Неконтрольована, n=46	$6,65 \pm 2,54$	$12,92 \pm 6,02$	$5,78 \pm 1,11^*$	$9,72 \pm 1,76^*$
Здорові діти, n=40	$6,54 \pm 1,59$	$6,72 \pm 2,82$	$3,12 \pm 3,04$	$4,20 \pm 1,53$

Примітка. * - $P < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових.

Показники синдрому запальної відповіді у дітей, хворих на БА, залежали від вмісту заліза в сироватці крові. Так в групі хворих з нормальним вмістом заліза рівні СРП були в 2 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 27,77 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих з дефіцитом заліза без анемії рівні СРП були в 2,6 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 38,46 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих з дефіцитом заліза рівні СРП були в 2,62 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 53,22 % вищі, відносно до здорових дітей, крім того в групі з дефіцитом заліза рівень СРП був на 26,52 % вищий, відносно до дітей, хворих на БА, з нормальним вмістом заліза (табл. 4.4).

Нами встановлена наявність слабкого негативного взаємозв'язку між вмістом заліза в сироватці крові у обстежених дітей, хворих на БА, та ШОЕ ($r_{xy} = -0,215$ ($p < 0,05$)); помірного негативного взаємозв'язку між вмістом заліза та рівнями СРП ($r_{xy} = -0,357$ ($p < 0,05$)); значного негативного зв'язку між вмістом заліза та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,633$ ($p < 0,05$)) (табл. 4.5).

Таблиця 4.4 – Рівень показників синдрому запальної відповіді у обстежених дітей залежно від вмісту заліза в сироватці крові ($M \pm m$)

Групи дітей з БА	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	Інтерлейкін-6, пг/мл
Нормальний вміст заліза, n=57	11,54±4,02*	8,09±1,33*	4,32±0,79*
Дефіцит заліза без анемії, n=70	12,31±3,87*	10,95±1,08*	5,07±0,94*
Дефіцит заліза, n=17	14,01±2,37*	11,01±0,98**	6,67±0,74*
Здорові діти, n=40	6,72 ± 2,82	4,20 ± 1,53	3,12±3,04

Примітки:

- * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових;
- ** - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із нормальним вмістом заліза у периферичній крові.

Таблиця 4.5 – Взаємозв'язок між рівнем показників синдрому запальної відповіді та вмісту заліза в сироватці крові у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму (n=144)

Показник	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	Інтерлейкін-6, пг/мл
Вміст заліза в сироватці крові у обстежених дітей, хворих на БА (n=144)	$r_{xy} = -0,215$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,357$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,633$ ($p < 0,05$)

Вивчення взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками гемопоезу у обстежених дітей, хворих на БА, показало його різнонаправленість: так, середньої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН та ШОЕ ($r_{xy} = 0,401$; $p < 0,05$); слабкої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН і СРП ($r_{xy} = 0,257$; $p < 0,05$); та рівнем МСV і

СРП ($r_{xy}= 0,154$; $p <0,05$); також встановлено середньої сили зворотній зв'язок між рівнем еритроцитів і СРП ($r_{xy}= -0,348$; $p <0,05$); та рівнем гемоглобіну і СРП ($r_{xy}= -0,311$; $p <0,05$). Між рівнем інтерлейкіну-6 і гемоглобіном розцінили, як середньої сили зворотній зв'язок ($r_{xy}= -0,392$; $p <0,05$), а між рівнем еритроцитів та інтерлейкіну-6 спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок ($r_{xy}= -0,192$; $p <0,05$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Взаємозв'язок між рівнем показників синдрому запальної відповіді та показників гемопоезу у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму (n=144)

Показники	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	Інтерлейкін-6, пг/мл
Гемоглобін, г/л	$r_{xy}=-0.183$ ($p=0.051$)	$r_{xy}=-0.311$ ($p<0.05$)	$r_{xy}=-0,392$ ($p<0.05$)
Еритроцити, $10^{12}/л$	$r_{xy}=-0.201$ ($p=0.063$)	$r_{xy}=-0.348$ ($p<0.05$)	$r_{xy}=-0,192$ ($p<0.05$)
MCV, фл	$r_{xy}=0,054$ ($p=0.074$)	$r_{xy}=0,154$ ($p<0.05$)	$r_{xy}=0,024$ ($p=0.089$)
MCH, пг/еритроцит	$r_{xy}=0,401$ ($p<0.05$)	$r_{xy}=0,257$ ($p<0.05$)	$r_{xy}=0,013$ ($p=0.097$)

Нашими дослідженнями також була встановлена наявність взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками обміну заліза у обстежених дітей, хворих на БА, а саме: спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок між КНТ та ШОЕ ($r_{xy}= -0,174$; $p <0,05$) і між рівнем феритину та ШОЕ ($r_{xy}= -0,270$; $p <0,05$). Середньої сили зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та феритину ($r_{xy}= -0,410$; $p <0,05$). Слабкий зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та КНТ ($r_{xy}= -0,186$; $p <0,05$), а

між рівнями СРП та sTfR визначався позитивний сильний зв'язок ($r_{xy}= 0,532$; $p < 0,05$); слабкої сили позитивний зв'язок був між рівнями СРП та sTfR /log Феритин ($r_{xy}= 0,244$; $p < 0,05$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та sTfR ($r_{xy}= 0,603$; $p < 0,05$) а також між рівнями інтерлейкіну-6 та sTfR /log Феритин ($r_{xy}= 0,606$; $p < 0,05$). Окрім того знайдений сильний зворотній зв'язок між КНТ та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy}= -0,618$; $p < 0,05$) і середньої сили зворотній зв'язок між рівнями феритину та інтерлейкіну-6 ($r_{xy}= -0,311$; $p < 0,05$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЛЗЗЗ ($r_{xy}= 0,517$; $p < 0,05$); середньої сили позитивний зв'язок був між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЗЗЗЗ ($r_{xy}= 0,344$; $p < 0,05$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Взаємозв'язок між рівнем показників синдрому запальної відповіді та показників ферокінетики у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму (n=144)

Показники	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	Інтерлейкін-6, пг/мл
1	2	3	4
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	0,247 (p=0.077)	0,101 (p=0.098)	0,344 (p < 0,05)
ЛЗЗЗ, мкмоль/л	0,554 (p < 0,05)	0,399 (p=0.067)	0,517 (p < 0,05)
КНТ, %	-0,174 (p < 0,05)	-0,186 (p < 0,05)	-0,618 (p < 0,05)
Феритин, мкг/л	-0,270 (p < 0,05)	-0,410 (p < 0,05)	-0,311 (p < 0,05)

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4
sTfR, мг/л	0,322 (p <0,05)	0,532 (p <0,05)	0,603 (p <0,05)
sTfR /log Феритин	0,465 (p <0,05)	0,244 (p <0,05)	0,606 (p <0,05)

4.2 Співставлення показників функції зовнішнього дихання і рівнів залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на БА

Оцінюючи дані спірометрії, нами було встановлено достовірну ($p \leq 0,001$) різницю у значеннях основних показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ₁, Індекс Тіффно, ПОШВ) між здоровими дітьми та групою дітей, хворих на БА (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Показники спірометрії обстежених дітей (M ± m)

Показники ФЗД	Обстеженні діти, хворі на бронхіальну астму, n=144	Здорові діти, n=40
ФЖЄЛ, %	86,39 ± 0,74*	97,27 ± 0,41
ОФВ ₁ , %	75,55 ± 0,44*	96,46 ± 0,38
Індекс Тіффно, %	80,58 ± 0,58*	93,93 ± 0,36
ПОШВ, %	66,47 ± 0,69*	86,15 ± 0,37

Примітка. * - $p \leq 0,001$ - різниця вірогідна відносно до показників здорових дітей.

Залежно від ступеню тяжкості захворювання сатурація кисню при персистуючому легкому перебігу була на 7,49 % вища, а при персистуючому середньотяжкому перебігу на 6,37 % вища порівняно з персистуючим тяжким перебігом. Показники спірометрії залежно від ступеню тяжкості

захворювання змінювались наступним чином: ФЖЄЛ була на 2,4 % нижча при персистуючому важкому перебігу порівняно з легким; ОФВ₁ при персистуючому легкому перебігу був на 41,12 % вищий, ніж при важкому персистуючому перебігу БА; індекс Тіффно був на 11,23 % вищий при персистуючому легкому перебігу порівняно з важким; ПОШВ при персистуючому легкому перебігу на 34,61 % була вищою порівняно з персистуючим важким перебігом БА (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Показники функції зовнішнього дихання та сатурація кисню у обстежених дітей залежно від ступеня тяжкості захворювання (M ± m)

Ступінь тяжкості БА	Сатурація кисню	ФЖЄЛ	ОФВ ₁	Індекс Тіффно	ПОШВ
Персистуючий легкий, n = 57	91,08± 0,11*	90,25± 0,24*	88,09± 0,26*	89,37± 0,10*	85,61± 0,17*
Персистуючий середньо важкий, n = 61	89,99± 0,20*	89,17± 0,07*	70,66± 0,17*	85,19± 0,16*	72,65± 0,30*
Персистуючий важкий, n = 26	84,25± 0,22**	88,08± 0,32**	51,86± 0,12**	79,33± 0,17**	55,98± 0,25**
Здорові діти	98,54± 0,13	97,27± 0,41	96,46± 0,38	93,93± 0,36	86,15± 0,37

Примітки:

- * - p < 0,01 різниця вірогідна відносно до здорових;
- ** - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із іншими ступенями тяжкості перебігу БА.

Показники функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА, залежно від рівня контролю захворювання розподілились наступним чином: ФЖЄЛ у дітей з контрольованим перебігом була на 10,35 % вищою

порівняно з неконтрольованим перебігом та на 3,45 % нижчою порівняно із здоровими дітьми; $ОФВ_1$ у дітей з контрольованим перебігом був на 16,15 % вищий, ніж з неконтрольованим перебігом та на 7,78 % нижчим порівняно із здоровими дітьми; індекс Тіффно у дітей з контрольованим перебігом був на 10 % вищий, ніж з неконтрольованим перебігом та на 3,76 % нижчим порівняно із здоровими дітьми; ПОШВ у дітей з контрольованим перебігом була на 24,56 % вищою, ніж у дітей з неконтрольованим перебігом та практично не відрізнялась від показника здорових дітей (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Показники функції зовнішнього дихання та сатурація кисню у обстежених дітей залежно від рівня контролю захворювання ($M \pm m$)

Рівень контролю БА	Сатурація кисню, %	ФЖЄЛ, %	$ОФВ_1$, %	Індекс Тіффно, %	ПОШВ, %
Контрольована, n = 98	95,33± 0,44*	93,91± 0,27*	88,95± 0,35*	90,39± 0,46*	85,33± 0,39*
Неконтрольована, n = 46	90,01± 0,22**	84,19± 0,44**	74,58± 0,24**	81,28± 0,48**	64,37± 0,49**
Здорові діти n = 40	98,54± 0,13	97,27± 0,41	96,46± 0,38	93,93± 0,36	86,15± 0,37

Примітки:

- * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових;
- ** - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із контрольованим перебігом БА.

Досліджувані маркери запальної відповіді у обстежених дітей, хворих на БА, такі, як ШОЕ, СРП, інтерлейкін-6 були достовірно ($p < 0,05$) вищі в групах дітей з показниками $ОФВ_1$ 65 – 80 %, 50 – 65 % та менше 50 %, порівняно з групою здорових дітей. В групі дітей, хворих на БА, з показником $ОФВ_1$ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,86 рази, СРП

вищий в 1,87 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,36 рази відносно до групи з ОФВ₁ більше 80 %. Також в групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ₁ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,57 рази, СРП вищий в 1,53 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,3 рази відносно до групи з ОФВ₁ 65 – 80 %. Відносно до групи з ОФВ₁ 50 – 65 % показник ШОЕ був вищий в 1,14 рази, СРП вищий в 1,27 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,17 рази в групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ₁ менше 50 % (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Показники маркерів запальної відповіді у обстежених дітей залежно від показника ОФВ₁ (М ± m)

Показник ОФВ ₁	ШОЕ, мм/год	СРП, мг/л	інтерлейкін-6, пг/мл
Більше 80 %, n = 29	10,38 ± 1,58	6,87 ± 1,53	4,31 ± 2,05
65 – 80 %, n = 86	12,31 ± 1,95*	8,39 ± 1,44*	4,51 ± 1,09*
50 – 65 %, n = 23	16,94 ± 1,47*	10,06 ± 1,06*	5,01 ± 1,63*
Менше 50 %, n = 6	19,36 ± 2,09**	12,84 ± 0,56**	5,89 ± 1,01**
Здорові діти, n = 40	6,72 ± 2,82	4,20 ± 1,53	3,12 ± 3,04

Примітки:

1. * - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до здорових;
2. ** - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із показником ОФВ₁ 50-80 % і більше.

Відповідно до отриманих нами даних, дефіцит заліза відмічався в 4 рази частіше в групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ₁ менше 50 % порівняно із нормальним його вмістом та дефіцитом заліза без анемії. В групі з показником ОФВ₁ 50 – 65 % дефіцит заліза визначався в 2 рази частіше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом. В групі дітей, хворих на БА, із показником ОФВ₁ 80 % і більше дефіцит заліза виявлявся в 24 рази рідше, а дефіцит заліза без анемії реєструвався в 6 разів рідше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом. В групі дітей, хворих на БА, з

показником ОФВ₁ 50 – 65 % дефіцит заліза визначався в 2 рази частіше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом. Тоді, як в групі з показником ОФВ₁ 65 – 80 % переважали діти із дефіцитом заліза без анемії, а саме в 2 рази частіше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом та в 28 разів частіше порівняно із пацієнтами, які мали дефіцит заліза (табл. 4.12).

Таблиця 4.12 – Частота виявлення дефіциту заліза у обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, в залежності від показника ОФВ₁ (М ± m)

Показники ОФВ ₁	Діти, хворі на бронхіальну астму, n = 144					
	Нормальний вміст заліза, n=57		Дефіцит заліза без анемії, n=70		Дефіцит заліза, n=17	
	%	n	%	n	%	n
Більше 80 %, n = 29	82,76 ± 7,01 **	24	13,79 ± 2,97 **	4	3,45 ± 0,98 **	1
65 – 80 %, n = 86	31,39 ± 4,01 **	27	66,28 ± 4,09 **	57	2,32 ± 1,27 **	2
50 – 65 %, n = 23	21,73± 1,67*	5	34,78± 3,95*	8	43,47± 5,95*	10
Менше 50 %, n = 6	16,67± 2,34*	1	16,67± 2,34*	1	66,67± 12,68*	4

Примітки:

1. * - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із показником ОФВ₁ 80 % і більше;
2. ** - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із різним вмістом заліза.

У обстежених дітей, хворих на БА, сатурація кисню була на 7,56 % нижчою в групі з дефіцитом заліза без анемії, та на 12,34 % нижчою в групі із дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. ФЖЄЛ в групі з дефіцитом заліза без анемії, була на 8,73 % нижчою, а в групі із дефіцитом заліза на

22,21 % нижчою відносно до здорових дітей. Показник $ОФВ_1$ в групі з нормальним вмістом сироваткового заліза був на 14,58 % нижчим, в групі з дефіцитом заліза без анемії на 20,88 % нижчим та на 41,58 % нижчим в групі із дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. Індекс Тіффно в групі з дефіцитом заліза без анемії був на 10,99 % нижчим та на 18,4 % нижчим в групі із дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. Показник ПОШВ в групі з нормальним вмістом сироваткового заліза був на 5,91 % нижчим, в групі з дефіцитом заліза без анемії на 17,49 % нижчим та на 31,07 % нижчим в групі із дефіцитом заліза відносно до здорових дітей. Також нами було встановлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, Індекс Тіффно, ПОШВ) в групі з дефіцитом заліза відносно до пацієнтів із нормальним вмістом заліза та дефіцитом заліза без анемії (табл. 4.13).

Таблиця 4.13 – Показники функції зовнішнього дихання та сатурація кисню залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза ($M \pm m$)

Показники ФЗД	Сатурація O_2 , %	ФЖЄЛ, %	$ОФВ_1$, %	Індекс Тіффно, %	ПОШВ, %
Нормальний вміст заліза, n = 57	97,38± 0,84	95,33± 0,82	82,39± 0,57*	90,26± 0,93	81,05± 1,03*
Дефіцит заліза без анемії, n = 70	91,09± 0,41*	88,77± 0,82*	76,31± 0,55*	83,60± 1,01*	71,08± 0,68**
Дефіцит заліза, n = 17	86,38± 0,45**	75,66± 0,95**	56,35± 0,94**	76,64± 0,58**	59,38± 0,84**
Здорові діти, n = 40	98,54± 0,13	97,27± 0,41	96,46± 0,38	93,93± 0,36	86,15± 0,37

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових;
2. ** - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із нормальним

вмістом заліза та дефіцитом заліза без анемії.

Сатурація кисню у дітей, хворих на БА, з мікроцитозом була на 8,07 % нижчою відносно до здорових дітей. Показники функції зовнішнього дихання у обстежених дітей залежно від розміру еритроцитів розподілились наступним чином: ОФВ₁ у дітей, хворих на БА, з нормоцитозом був на 14,89 % нижчим, Індекс Тіффно на 4,96 % нижчим, а ПОШВ на 16,04 % нижчою відносно до здорових дітей. Водночас, як у дітей, хворих на БА, з мікроцитозом ОФВ₁ був на 15,56 % нижчим, Індекс Тіффно на 14,49 % нижчим, ПОШВ на 20,76 % нижчою та ФЖЄЛ на 10,2 % нижчою відносно до пацієнтів із нормоцитозом. (табл. 4.14).

Таблиця 4.14 – Показники функції зовнішнього дихання та сатурація кисню у обстежених дітей залежно від розміру еритроцитів (M ± m)

Показники ФЗД	Обстежені діти, хворі на БА n=144		Здорові діти, n = 40
	Нормоцитоз, MCV 80-100 фл	Мікроцитоз, MCV < 80 фл	
Сатурація O ₂ , %	95,66 ± 0,27	90,58 ± 0,38*	98,54 ± 0,13
ФЖЄЛ, %	90,27 ± 1,07	81,06 ± 0,91**	97,27 ± 0,41
ОФВ ₁ , %	82,09 ± 0,95*	69,31 ± 0,92**	96,46 ± 0,38
Індекс Тіффно, %	89,27 ± 0,47*	76,33 ± 0,29**	93,93 ± 0,36
ПОШВ, %	72,33 ± 0,17*	57,31 ± 0,22**	86,15 ± 0,37

Примітки:

- * - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до здорових дітей;
- ** - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із нормоцитозом.

В групі дітей із показником ОФВ₁ 80 % і більше нормоцитоз спостерігався в 1,6 рази частіше відносно до пацієнтів із мікроцитозом. В групі з показником ОФВ₁ 50 – 65 % мікроцитоз відмічався в 4,7 рази частіше відносно до пацієнтів із нормоцитозом, а в групі з показником ОФВ₁ менше 50 % мікроцитоз реєструвався в 5 разів частіше відносно до пацієнтів із нормоцитозом (табл. 4.15).

Таблиця 4.15 – Розподіл обстежених дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показників ОФВ₁ та розміру еритроцитів (M ± m)

Показник ОФВ ₁	Частота виявлення, n (%)			
	Нормоцитоз, МСV 80-100 фл (n = 29)		Мікроцитоз, МСV < 80 фл (n = 115)	
	%	n	%	n
Більше 80 %, n = 29	62,07 ± 4,35*	18	37,93 ± 3,71	11
65 – 80 %, n = 86	6,97 ± 2,83	6	93,02 ± 1,17	80
50 – 65 %, n = 23	17,39 ± 3,35*	4	82,61 ± 3,11	19
Менше 50 %, n = 6	16,67 ± 1,07*	1	83,32 ± 6,08	5

Примітка. * - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до пацієнтів із мікроцитозом.

Залежно від показника ОФВ₁ рівень сироваткового заліза в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % був на 18,03 % нижчим; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 35,51 % нижчим та в групі із ОФВ₁ менше 50 % рівень сироваткового заліза був на 38,29 % нижчим відносно до здорових дітей. ЗЗЗЗ в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % була на 15 % вищою; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 21,87 % вищою та в

групі із ОФВ₁ менше 50 % ЗЗЗЗ була на 27,63 % вищою відносно до здорових дітей. ЛЗЗЗ в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % була на 15,85 % вищою; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 28,04 % вищою та в групі із ОФВ₁ менше 50 % ЛЗЗЗ була на 36,97 % вищою відносно до здорових дітей. Разом з тим, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 % рівень сироваткового заліза був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, а ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ достовірно ($p < 0,05$) вищими відносно до пацієнтів із іншими показниками ОФВ₁ (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Рівень сироваткового заліза, загальної та латентної залізовз'язуючої здатності у обстежених дітей залежно від показника ОФВ₁ ($M \pm m$)

Показник ОФВ ₁	Залізо сироватки, мкмоль/л	ЗЗЗЗ, мкмоль/л	ЛЗЗЗ, мкмоль/л
Більше 80 %, n = 29	14,93±0,92	62,37±0,98	46,37±0,95
65 – 80 %, n = 86	12,95±0,71*	69,30±0,82*	51,22±0,57*
50 – 65 %, n = 23	10,82±0,58*	75,39±0,27*	59,90±0,67*
Менше 50 %, n = 6	9,75±0,31**	81,38±0,66**	68,39±0,47**
Здорові діти, n = 40	15,8 ± 0,40	58,9 ± 0,89	43,1 ± 0,77

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до здорових дітей;
2. ** - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із іншими показниками ОФВ₁.

Відповідно до отриманих нами даних, показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА, залежали від ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, в групі дітей із показником ОФВ₁ більше 80 % КНТ був на 10,4 % нижчий; в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % на 18,48 % нижчий; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 24,79 % нижчий та в групі із

ОФВ₁ менше 50 % КНТ був на 28,59 % нижчий відносно до здорових дітей. Рівень феритину в групі дітей із показником ОФВ₁ більше 80 % був на 20,12 % вищий; в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % на 12,85 % вищий; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 10,36 % вищий та в групі із ОФВ₁ менше 50 % рівень феритину був на 6,82 % вищий відносно до здорових дітей. sTrfR в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % були на 15,9 % вищими; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 35,61 % вищими та в групі із показником ОФВ₁ менше 50 % рівні sTrfR були на 41,88 % вищими відносно до здорових дітей. sTrfR /log Феритин у обстежених дітей, хворих на БА, в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % було на 48,59 % вищим; в групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % на 57,19 % вищим та в групі із ОФВ₁ менше 50 % sTrfR /log Феритин було на 61,67 % вищим відносно до здорових дітей. Окрім того, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 % КНТ був на 20,3 % нижчий; рівень феритину на 10,65 % нижчий, а рівні sTrfR на 37,33 % вищі та sTrfR /log Феритин було на 42,51 % вищим відносно до пацієнтів із показниками ОФВ₁ більше 80% (табл. 4.17).

Таблиця 4.17 – Показники ферокінетики у обстежених дітей залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів (M ± m)

Показник ОФВ ₁	КНТ, %	Феритин, мкг/л	sTrfR, мг/л	sTrfR /log Феритин
Більше 80 %, n = 29	24,28±0,95*	28,35±0,96*	1,93±0,04	1,92±0,13
65–80 %, n = 86	22,09±0,54*	27,08±0,91*	2,13±0,09*	2,49±0,15*
50– 65 %, n = 23	20,38±0,36*	26,33±0,17*	2,78±0,21*	2,99±0,22*
Менше 50%, n = 6	19,35±0,59**	25,33±0,56*	3,08±0,1**	3,34±0,36**
Здорові діти, n = 40	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітки:

- * - p < 0,05 різниця вірогідна відносно до здорових;

2. ** - $p < 0,05$ різниця вірогідна відносно до пацієнтів із показниками ОФВ₁ більше 80%.

В результаті вивчення взаємозв'язку між показниками обміну заліза та функції зовнішнього дихання, у обстежених дітей, хворих на БА, нами відмічена наявність позитивного середньої сили зв'язку між рівнями сироваткового заліза та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,356$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = 0,429$; $p < 0,05$). Також встановлена наявність слабого негативного зв'язку між ЗЗЗЗ та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,217$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,514$; $p < 0,05$), і наявність слабого негативного зв'язку між ЛЗЗЗ та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,112$; $p < 0,05$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.18 –Зв'язок рівня сироваткового заліза, загальної і латентної залізо зв'язуючої здатності сироватки та показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму (n=144)

Показники	Залізо, мкмоль/л	ЗЗЗЗ, мкмоль/л	ЛЗЗЗ, мкмоль/л
ОФВ ₁ , %	$r_{xy} = 0,356$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,217$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,112$ ($p < 0,05$)
ПОШВ, %	$r_{xy} = 0,429$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,514$ ($p < 0,05$)	$r_{xy} = -0,222$ ($p = 0,051$)

При дослідженні показників ферокінетики нами відмічена наявність значного позитивного зв'язку між КНТ та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,621$; $p < 0,05$) та помірного зв'язку з ПОШВ ($r_{xy} = 0,422$; $p < 0,05$). Виявлено позитивний зв'язок між рівнями феритину та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,258$; $p < 0,05$). Також нами встановлена наявність негативного зв'язку між sTfR /log Феритин та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,374$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,102$; $p < 0,05$); та

сильний негативний зв'язок між рівнями sTrfR та ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,546$; $p < 0,05$) (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Взаємозв'язок показників ферокінетики у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня обструкції дихальних шляхів (n=144)

Показник	КНТ, %	Феритин, мкг/л	sTrfR, мг/л	sTrfR /log Феритин
ОФВ ₁ , %	$r_{xy}=0,621$ ($p < 0,05$)	$r_{xy}=0,258$ ($p < 0,05$)	$r_{xy}=-0,546$ ($p < 0,05$)	$r_{xy}=-0,374$ ($p < 0,05$)
ПОШВ, %	$r_{xy}=0,422$ ($p < 0,05$)	$r_{xy}=0,691$ ($p=0,069$)	$r_{xy}=-0,244$ ($p=0,052$)	$r_{xy}=-0,102$ ($p < 0,05$)

Резюме

Підсумовуючи отримані результати відмічається, що у дітей, хворих на БА, усіх ступенів тяжкості були підвищені показники СРП, інтерлейкіну-6, та ШОЄ порівняно із здоровими дітьми. Та найбільш виражені порушення спостерігались у дітей із персистуючим тяжким перебігом, де рівень ШОЄ був вищий на 53,46 %, показники СРП на 57,44 %, а рівні інтерлейкіну-6 на 47,11 % вищі відносно до здорових дітей. В залежності від віку розподіл показників синдрому запальної відповіді не виявив значущих відхилень у дітей, хворих на БА, між групами 6-11 років та 12-17 років. При цьому рівні ШОЄ та СРП були в 2 рази, а інтерлейкін-6 в 1,6 раз вище у дітей, хворих на БА, відносно до здорових. Найбільш виразні зміни показників синдрому запальної відповіді виявлено у дітей, хворих на БА, в групі із неконтрольованим перебігом, де рівні СРП були на 56,79 %, а інтерлейкіну-6 на 46 % вищі, відносно до здорових дітей. Окрім того, в групі хворих з нормальним вмістом заліза рівні СРП були в 2 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 27,77 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих з дефіцитом заліза

без анемії рівні СРП були в 2,6 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 38,46 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих з дефіцитом заліза рівні СРП були в 2,62 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 53,22 % вищі, відносно до здорових дітей, крім того в групі з дефіцитом заліза рівень СРП був на 26,52 % вищий, відносно до дітей, хворих на БА, з нормальним вмістом заліза. Окрім того нами встановлена наявність слабкого негативного взаємозв'язку між вмістом заліза в сироватці крові у обстежених дітей, хворих на БА, та ШОЕ ($r_{xy} = -0,215$; $p < 0,05$); помірного негативного взаємозв'язку між вмістом заліза та рівнями СРП ($r_{xy} = -0,357$; $p < 0,05$); значного негативного зв'язку між вмістом заліза та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,633$; $p < 0,05$).

Вивчення взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками гемопоезу у обстежених дітей, хворих на БА, показало його різнонаправленість: так, середньої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН та ШОЕ ($r_{xy} = 0,401$; $p < 0,05$); слабкої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН і СРП ($r_{xy} = 0,257$; $p < 0,05$); та рівнем МСV і СРП ($r_{xy} = 0,154$; $p < 0,05$); також встановлено середньої сили зворотній зв'язок між рівнем еритроцитів і СРП ($r_{xy} = -0,348$; $p < 0,05$); та рівнем гемоглобіну і СРП ($r_{xy} = -0,311$; $p < 0,05$). Зв'язок між рівнем інтерлейкіну-6 і гемоглобіном розцінили, як середньої сили зворотній ($r_{xy} = -0,392$; $p < 0,05$), а між рівнем еритроцитів та інтерлейкіну-6 спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок ($r_{xy} = -0,192$; $p < 0,05$).

Нашими дослідженнями також була встановлена наявність взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками обміну заліза у обстежених дітей, хворих на БА, а саме: спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок між КНТ та ШОЕ ($r_{xy} = -0,174$; $p < 0,05$) і між рівнем феритину та ШОЕ ($r_{xy} = -0,270$; $p < 0,05$). Середньої сили зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та феритину ($r_{xy} = -0,410$; $p < 0,05$). Слабкий зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та КНТ ($r_{xy} = -0,186$; $p < 0,05$), а між рівнями СРП та sTfR визначався позитивний сильний зв'язок ($r_{xy} = 0,532$; $p < 0,05$); слабкої сили позитивний зв'язок був між рівнями СРП та sTfR /log

Феритин ($r_{xy} = 0,244$; $p < 0,05$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями sTfR ($r_{xy} = 0,603$; $p < 0,05$), а також між рівнями інтерлейкіну-6 та sTfR /log Феритин ($r_{xy} = 0,606$; $p < 0,05$). Окрім того знайдений сильний зворотній зв'язок між КНТ та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,618$; $p < 0,05$) і середньої сили зворотній зв'язок між рівнями феритину та інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,311$; $p < 0,05$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЛЗЗЗ ($r_{xy} = 0,517$; $p < 0,05$); середньої сили позитивний зв'язок був між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЗЗЗЗ ($r_{xy} = 0,344$; $p < 0,05$).

При оцінці даних насичення периферичної крові киснем нами було встановлено, що залежно від ступенів тяжкості захворювання сатурація кисню при персистуючому легкому перебігу була на 7,49 % вища, а при персистуючому середньотяжкому перебігу на 6,37 % вища порівняно з персистуючим тяжким перебігом. Показники спірометрії залежно від ступенів тяжкості захворювання змінювались наступним чином: ФЖЄЛ була на 2,4 % нижча при персистуючому тяжкому перебігу порівняно з легким. При персистуючому легкому перебігу показник ОФВ₁ був на 41,12 % вищий, індекс Тіффно був на 11,23 % вищий, а ПОШВ на 34,61 % була вищою порівняно з персистуючим тяжким перебігом БА.

Залежно від ступеня обструкції досліджувані маркери запальної відповіді у обстежених дітей, хворих на БА, такі, як ШОЕ, СРП, інтерлейкін-6 були достовірно ($p < 0,05$) вищі в групах дітей з показниками ОФВ₁ 65 – 80 %, 50 – 65 % та менше 50 %, порівняно з групою здорових дітей. В групі дітей, хворих на БА, із показником ОФВ₁ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,86 рази, СРП вищий в 1,87 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,36 рази відносно до групи з ОФВ₁ більше 80 %. Також в групі дітей, хворих на БА, із показником ОФВ₁ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,57 рази, СРП вищий в 1,53 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,3 рази відносно до групи з ОФВ₁ 65 – 80 %. Відповідно до отриманих нами даних, дефіцит заліза спостерігався в 4 рази частіше в групі дітей, хворих на БА, з показником

ОФВ₁ менше 50 % порівняно із нормальним його вмістом та дефіцитом заліза без анемії. В групі з показником ОФВ₁ 50 – 65 % дефіцит заліза визначався в 2 рази частіше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом. В групі дітей, хворих на БА, з показником ОФВ₁ 80 % і більше дефіцит заліза виявлявся в 24 рази рідше, а дефіцит заліза без анемії спостерігався в 6 разів рідше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом. В групі дітей, хворих на БА, із показником ОФВ₁ 50 – 65 % дефіцит заліза визначався в 2 рази частіше відносно до пацієнтів із нормальним його вмістом.

Частота виявлення дефіциту заліза у обстежених дітей, хворих на БА, в залежності від показників функції зовнішнього дихання показало, що ФЖЄЛ в групі з дефіцитом заліза без анемії була на 8,73 % нижчою, індекс Тіффно на 10,99 % нижчим, ПОШВ на 17,49 % нижчою, ОФВ₁ на 20,88 % нижчим відносно до здорових дітей. Також нами було встановлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, ОФВ₁, Індекс Тіффно, ПОШВ) в групі з дефіцитом заліза відносно до пацієнтів із нормальним вмістом заліза та дефіцитом заліза без анемії.

Залежно від розміру еритроцитів, зміни показників функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на БА, розподілились наступним чином: показники (ОФВ₁, Індекс Тіффно, ПОШВ) у дітей, хворих на БА, з нормоцитозом були достовірно ($p < 0,05$) нижчими відносно до здорових дітей. Водночас, як у дітей, хворих на БА, з мікроцитозом дані показники були достовірно ($p < 0,05$) нижчими відносно до пацієнтів із нормоцитозом. Сатурація кисню у дітей, хворих на БА, з мікроцитозом була на 8,07 % нижчою відносно до здорових дітей.

Залежно від показника ОФВ₁ рівень сироваткового заліза в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % був на 18,03 % нижчим, ЗЗЗЗ була на 15 % вищою, ЛЗЗЗ була на 15,85 % вищою відносно до здорових дітей. В групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % рівень сироваткового заліза був на 35,51 % нижчим, ЗЗЗЗ на 21,87 % вищою, ЛЗЗЗ на 28,04 % вищою відносно до здорових дітей. Разом з тим, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 %

рівень сироваткового заліза був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, а ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ достовірно ($p < 0,05$) вищими відносно до пацієнтів із іншими показниками ОФВ₁.

Відповідно до отриманих даних, показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА, знаходились у взаємозв'язку із ступенями обструкції дихальних шляхів. Так, найбільш виразні зміни відмічались в групі із ОФВ₁ менше 50 %, де КНТ був на 28,59 % нижчий, рівень феритину був на 6,82 % вищий, рівні sTrfR були на 41,88 % вищими, sTfR /log Феритин було на 61,67 % вищим відносно до здорових дітей. Окрім того, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 % КНТ був на 20,3 % нижчий; рівень феритину на 10,65 % нижчий, а рівні sTrfR на 37,33 % вищі та sTfR /log Феритин було на 42,51 % вищим відносно до пацієнтів із показниками ОФВ₁ більше 80%.

В результаті визначення взаємозв'язку між показниками обміну заліза та функції зовнішнього дихання нами відмічена наявність позитивного середньої сили зв'язку між рівнями сироваткового заліза та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,356$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = 0,429$; $p < 0,05$). Також встановлена наявність негативного слабкого зв'язку між ЗЗЗЗ та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,217$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,514$; $p < 0,05$), і наявність негативного зв'язку між ЛЗЗЗ та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,112$; $p < 0,05$). При дослідженні показників ферокінетики нами відмічена наявність значного позитивного зв'язку між КНТ та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,621$; $p < 0,05$) та помірного зв'язку з ПОШВ ($r_{xy} = 0,422$; $p < 0,05$). Виявлено позитивний зв'язок між рівнями феритину та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,258$; $p < 0,05$). Також нами встановлена наявність негативного зв'язку між sTfR /log Феритин та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,374$; $p < 0,05$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,102$; $p < 0,05$); та сильний негативний зв'язок між рівнями sTrfR та ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,546$; $p < 0,05$).

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях: [21, 24, 86].

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ З УРАХУВАННЯМ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ РОЛІ ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ

Бронхіальна астма представляє собою хронічне мультифакторне захворювання, в основі якого лежить складна взаємодія генетичних факторів, вплив чинників навколишнього середовища, різноманітні імунні та нейрогенні ланки специфічної та неспецифічної відповіді на тригери [7, 8].

БА розвивається внаслідок взаємодії значної кількості імунорегуляторних генів, які регулюють синтез IgE-антитіл та хронічне еозинофільне запалення і різноманітних факторів зовнішнього середовища [48]. Встановлені екзогенні фактори, які є тригерними, тобто сприяють розвитку загострень астми: - контакт з алергеном; холодне повітря; фізичне навантаження; вірусна інфекція; полютанти; активне та пасивне паління; метеофактори; психоемоційний стрес та інші [70]. Багатофакторний характер формування БА потребує врахування кожного додаткового компоненту, здатного впливати на перебіг астми. Прогнозування перебігу БА у дітей та застосування нових методів, які дозволяють попереджувати загострення і контролювати захворювання є пріоритетним завданням для лікарів усього світу. Сьогодні існують роботи по пошуку предикторів вираженості запального процесу при БА, які показали, що концентрація оксиду азоту в повітрі, яке видихається, рівень еозинофілів індукованого мокротиння та сироватковий рівень периостину можуть бути неінвазивними біомаркерами інтенсивності запалення [62]. Деякі з досліджень описують, що залізо сприяє вільнорадикальному окисленню і є потенційно токсичним, послаблює функцію легенів та може потенціювати астму [105]. В деяких дослідженнях описано протиалергічну роль заліза на експериментальних тваринах. Дефіцит заліза був ідентифікований як тригерний фактор для активації опасистих

клітин, пов'язаний із виробленням IL-10 в експерименті [92]. Maazi H. et al 2011 виявили, що застосування заліза зменшує гіперреактивність дихальних шляхів і еозинофілію в моделі алергічної астми [111].

Але досі остаточно не з'ясовано, які фактори можуть впливати на перехід від гострого запалення до персистування хвороби та подальшого ремоделювання дихальних шляхів. Розкриття цих механізмів може стати дуже важливим внеском у розуміння патогенетичних змін при БА, надасть можливість для створення більш ефективного лікування в майбутньому [69].

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

Відносний ризик оцінювали шляхом порівняння ризиків у дітей, хворих на БА і практично здорових дітей, за допомогою програмного калькулятора «Випадок–контроль». У випадку $OR=1$ – трактували, як відсутність асоціації, $OR>1$ – як позитивну асоціацію (підвищений ризик патологічних змін), $OR<1$ – як негативну асоціацію (знижений ризик патологічних змін) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1- 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, n = 57	0,931	0,779 – 1,113	1,444	1,077 – 3,616
Персистуюча середньо тяжка, n = 61	1,083	1,054 – 1,376	0,963	0,320 – 2,897
Персистуюча тяжка, n = 26	1,345	1,241 – 2,822	1,009	0,784 – 1,298

Провівши оцінку шансів щодо зменшення об'єму еритроцитів у дітей,

хворих на БА, нами було 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). Крім того, у дітей з нормоцитозом шанс розвитку персистуючого легкого ступеня БА достовірно зростав (OR = 1,444; 95% CI 1,077 – 3,616) (табл. 5.1).

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). Разом з тим, у дітей з нормальними розмірами еритроцитів, шанси контрольованого перебігу захворювання зростали в 1,232 рази (OR = 1,232; 95% CI 1,191 – 2,570) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 - Оцінка шансів розвитку неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, залежно від об'єму еритроцитів у дітей, хворих на бронхіальну астму

Рівень контролю БА	Мікроцитоз		Нормоцитоз	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Контрольована, n = 98	0,951	0,804 – 1,125	1,232	1,191 – 2,570
Неконтрольована, n = 46	1,295	1,025 – 3,194	1,116	1,001 – 2,036

Досліджуючи взаємозв'язок між перебігом БА та об'ємними характеристиками еритроцитів, ми встановили достовірний прямий (позитивний) кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем контролю БА та об'ємом еритроцитів ($r_{xy} = 0,576$; $p < 0,05$).

В результаті вивчення взаємозв'язку між тяжкістю перебігу БА та показниками синдрому запальної відповіді у обстежених дітей, хворих на БА, нами було достовірно встановлено прямий (позитивний), середньої сили зв'язок між вмістом інтерлейкіну-6 та ступенем тяжкості БА ($r_{xy} = 0,302$; $p < 0,05$).

При оцінці ризику розвитку БА різних ступенів тяжкості залежно від

вмісту заліза у сироватці крові нами було встановлено значне зростання шансів щодо розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого ступеня БА у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,5 (OR = 1,537; 95% CI 1,061 – 3,106) та у 2,4 (OR = 2,375; 95% CI 1,870 – 6,482) рази відповідно. Водночас, як у дітей з відсутністю дефіциту заліза зростали шанси на персистуючий легкий перебіг БА в 1,9 рази (OR = 1,916; 95% CI 1,696 – 5,271).

Таблиця 5.3 - 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 < 10 мкмоль/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Персистуюча легка, n = 57	1,916	1,696 – 5,271	0,730	0,523 – 1,018
Персистуюча середньо тяжка, n = 61	1,733	0,871 – 3,451	1,537	1,061 – 3,106
Персистуюча тяжка, n = 26	0,802	0,584 – 1,103	2,375	1,870 – 6,482

Таблиця 5.4 - 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 < 10 мкмоль/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Контрольована, n = 98	4,146	1,923 – 8,938	0,528	0,414 – 0,673
Неконтрольована, n = 46	1,358	0,918 – 2,018	7,852	3,050 – 20,213

Ми встановили, що рівень контролю перебігу БА також залежить від вмісту заліза в сироватці крові. Так, ризики неконтрольованого перебігу БА зростали в 7,8 разів 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 1.5 рази (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 4,1 рази (OR = 4,146; 95% CI 1,923 – 8,938).

Таблиця 5.5 - Оцінка шансів розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми, залежно від наявності дефіциту заліза без анемії у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь тяжкості БА	*Зменшення КНТ < 20 %		**Зниження феритину < 15 мкг/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Персистуюча легка, n = 57	1,339	0,812 – 2,209	0,939	0,817 – 1,079
Персистуюча середньо тяжка, n = 61	1,233	0,847 – 1,796	1,552	1,489 – 4,085
Персистуюча тяжка, n = 26	1,501	1,027 – 3,103	1,653	1,549 – 4,981

Примітки:

1. * - КНТ (N: 20 -50 %)
2. ** - Феритин (N: 15 - 30 мкг/л)

Оцінивши шанси щодо зменшення КНТ та рівня феритину в дітей, хворих на БА, нами було встановлено достовірне зростання в 1,5 та 1,6 рази ризиків розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання у дітей, в яких відмічається зниження рівня феритину відповідно (OR = 1,552; 95% CI 1,489 – 4,085), (OR = 1,653; 95% CI 1,579 – 4,981). Окрім того, у дітей із зниженим рівнем КНТ шанс розвитку персистуючого тяжкого

перебігу БА достовірно зростав у півтора рази (OR = 1,501; 95% CI 1,027 – 3,103).

Таблиця 5.6 - Оцінка шансів розвитку неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, залежно від наявності дефіциту заліза без анемії у дітей, хворих на бронхіальну астму

Рівень контролю БА	КНТ < 20 %		Зниження феритину < 15 мкг/л	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Контрольована, n = 98	0,376	0,277 – 0,510	0,094	0,034 – 0,259
Неконтрольована, n = 46	5,163	2,418 – 11,027	1,697	1,313 – 2,194

Також нами виявлено достовірне зростання ризику розвитку неконтрольованої БА в 5,2 рази у дітей із зменшенням КНТ (OR = 5,163; 95% CI 2,418 – 11,027). Крім того, у дітей, у яких виявлено зменшення рівня феритину, шанси на розвиток неконтрольованого перебігу захворювання зростали в 1,7 рази (OR = 1,697; 95% CI 1,313 – 2,194).

Таблиця 5.7 - Оцінка шансів розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми, залежно від наявності дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь тяжкості БА	*sTfR > 5,0 мкг/л		**sTfR /log Феритин >1,5	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Персистуюча легка, n = 57	1,074	0,521 – 2,213	0,859	0,413 – 1,789
Персистуюча середньо тяжка, n = 61	1,729	1,067 – 3,450	1,473	0,864 – 2,514
Персистуюча тяжка, n = 26	1,795	1,050 – 3,562	1,569	1,024 – 2,663

Примітки:

1. *sTfR (N: 2,2–5,0 мг/л);
2. **Де sTfR /log Феритин >1,5 – дефіцит заліза без анемії.

Зв'язок ступеню тяжкості БА із рівнем sTfR вище 5,0 мг/л та із sTfR /log Феритин полягає в підвищенні ризиків розвитку персистоючої середньотяжкої та тяжкої БА. Так, у 1,7 рази підвищується ризик персистоючого середньотяжкого перебігу захворювання (OR = 1,729; 95% CI 1,067 – 3,450) та в 1,8 рази зростає ризик персистоючого тяжкого перебігу БА (OR = 1,795; 95% CI 1,050 – 3,562). Також подібна ситуація відмічається зі зростанням sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище >1,5 спричиняє достовірне зростання шансу розвитку персистоючого тяжкого перебігу захворювання в 1,6 рази (OR = 1,569; 95% CI 1,024 – 2,663).

Таблиця 5.8 - Оцінка шансів розвитку неконтрольованого перебігу бронхіальної астми, залежно від наявності дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Рівень контролю БА	*sTfR > 5,0 мг/л		**sTfR /log Феритин >1,5	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Контрольована, n = 98	0,505	0,390 – 0,655	0,334	0,236 – 0,472
Неконтрольована, n = 46	3,755	1,859 – 7,587	4,166	2,193 – 7,913

Примітки:

1. *sTfR (N: 2,2–5,0 мг/л);
2. **Де sTfR /log Феритин >1,5 – дефіцит заліза без анемії.

У дітей з sTfR вище 5,0 мг/л зростали ризики розвитку неконтрольованої БА. Так, у 3,7 рази підвищується ризик неконтрольованого

перебігу захворювання (OR = 3,755; 95% CI 1,859 – 7,587). Схожа тенденція відмічається зі зростанням sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище >1,5 є причиною достовірного підвищення ризиків розвитку неконтрольованого перебігу БА, а саме в 4,1 рази (OR = 4,166; 95% CI 2,193 – 7,913).

Провівши ROC-аналіз встановлено, що чутливість та специфічність визначення sTfR /log Феритин у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками інтерлейкіну-6 та СРП складає 82,4 % та 74,8 %, а також 83,7 % та 73,2 % відповідно (рис. 5.1).

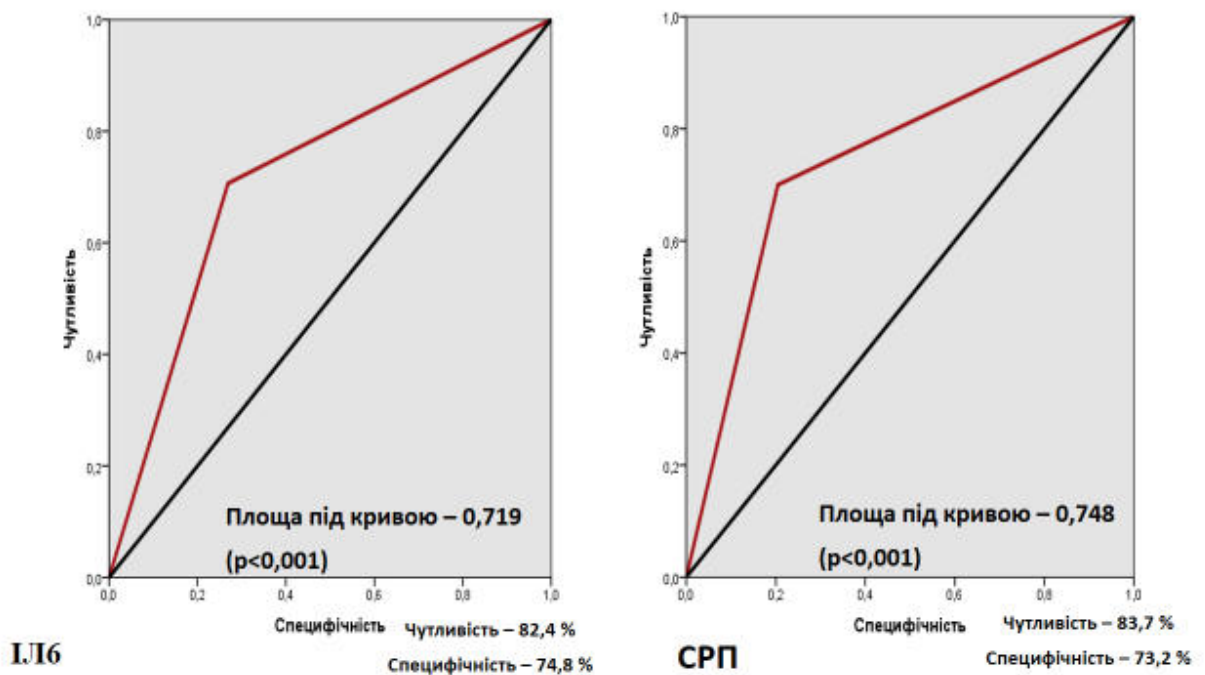


Рисунок 5.1 - Чутливість та специфічність визначення sTfR /log Феритин у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками інтерлейкіну-6 та СРП.

Таблиця 5.9 - Взаємозв'язок між ступенем тяжкості і рівнем контролю захворювання та показниками гемопоезу та ферокінетики у дітей, хворих на бронхіальну астму

Показники	Ступінь тяжкості БА		Рівень контролю БА	
	r_{xy}	p	r_{xy}	p
Залізо сироватки, мкмоль/л	0,455	0,063	0,389	p <0,05
КНТ, %	-0,506	p <0,05	0,012	0,891
Феритин, мкг/л	0,116	0,165	0,901	p <0,05
sTfR, мг/л	-0,115	0,170	-0,394	p <0,05
sTfR /log Феритин	-0,142	0,089	-0,769	p <0,05

При дослідженні взаємозв'язку ферокінетики та тяжкості перебігу БА в обстежених нами дітей, було встановлено позитивний зв'язок слабкої сили між вмістом сироваткового заліза та рівнем контролю БА ($r_{xy} = 0,389$; p <0,05). Також встановлено негативний, середньої сили зв'язок між КНТ та ступенем тяжкості БА ($r_{xy} = -0,506$; p <0,05). Крім того, було виявлено дуже сильний позитивний зв'язок між вмістом феритину та рівнем контролю БА ($r_{xy} = 0,901$; p <0,05). Для таких показників ферокінетики, як вміст sTfR та sTfR /log Феритин нами встановлено негативний зв'язок слабкої та великої сили відповідно між ними та рівнем контролю БА ($r_{xy} = -0,394$; p <0,05), ($r_{xy} = -0,769$; p <0,05).

Таблиця 5.10 - Взаємозв'язок між показниками гемопоезу і ферокінетики та рівнем інтерлейкіну-6 у дітей, хворих на бронхіальну астму

Показники	Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові дітей, хворих на БА, пг/мл	
	r_{xy}	p
MCV, фл	-0,545	p <0,05
Залізо сироватки, мкмоль/л	-0,469	p <0,05
КНТ, %	-0,528	p <0,05
Феритин, мкг/л	-0,518	p <0,05
sTfR, мг/л	0,499	p <0,05
sTfR /log Феритин	0,547	p <0,05

При вивченні взаємозв'язку між показниками гемопоезу та ферокінетики з показниками синдрому запальної відповіді в обстежених дітей, нами було виявлено негативний зв'язок середньої сили між MCV та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,545; p < 0,05$). Також встановлено негативний, слабкої сили зв'язок між вмістом сироваткового заліза та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,469; p < 0,05$). Крім того, було виявлено середньої сили негативний зв'язок між КНТ та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,528; p < 0,05$). Також встановлено негативний зв'язок середньої сили між вмістом феритину та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,518; p < 0,05$). Для таких показників ферокінетики, як вміст sTfR та sTfR /log Феритин нами встановлено позитивний зв'язок середньої сили між ними, та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = 0,499; p < 0,05$), ($r_{xy} = 0,547; p < 0,05$).

Таблиця 5.11 - Оцінка шансів розвитку обструкції дихальних шляхів різного ступеня тяжкості залежно від об'єму еритроцитів у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь обструкції дихальних шляхів	Мікроцитоз		Нормоцитоз	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Більше 80 %, n = 29	0,358	0,127 – 1,024	1,035	1,007 – 1,389
65 – 80 %, n = 86	1,045	0,579 – 2,014	0,974	0,818 – 1,161
50 – 65 %, n = 23	1,141	1,072 – 2,757	1,458	0,954 – 3,150
Менше 50 %, n = 6	1,112	1,048 – 2,255	1,003	0,902 – 1,451

Провівши оцінку шансів щодо ступеня обструкції дихальних шляхів у дітей, хворих на БА, залежно від розмірів еритроцитів, нами було встановлено достовірне підвищення ризику розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % у дітей, в яких наявний мікроцитоз у 1,2 та

1,1 рази 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 зростає (OR = 1,035; 95% CI 1,007 – 1,389).

Провівши ROC-аналіз встановлено, що чутливість та специфічність визначення MCV у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками інтерлейкіну-6 становить 75,6 % та 68,4 %; а чутливість та специфічність визначення MCV у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками СРП становить 79,1 % та 72,4 % (рис. 5.2).

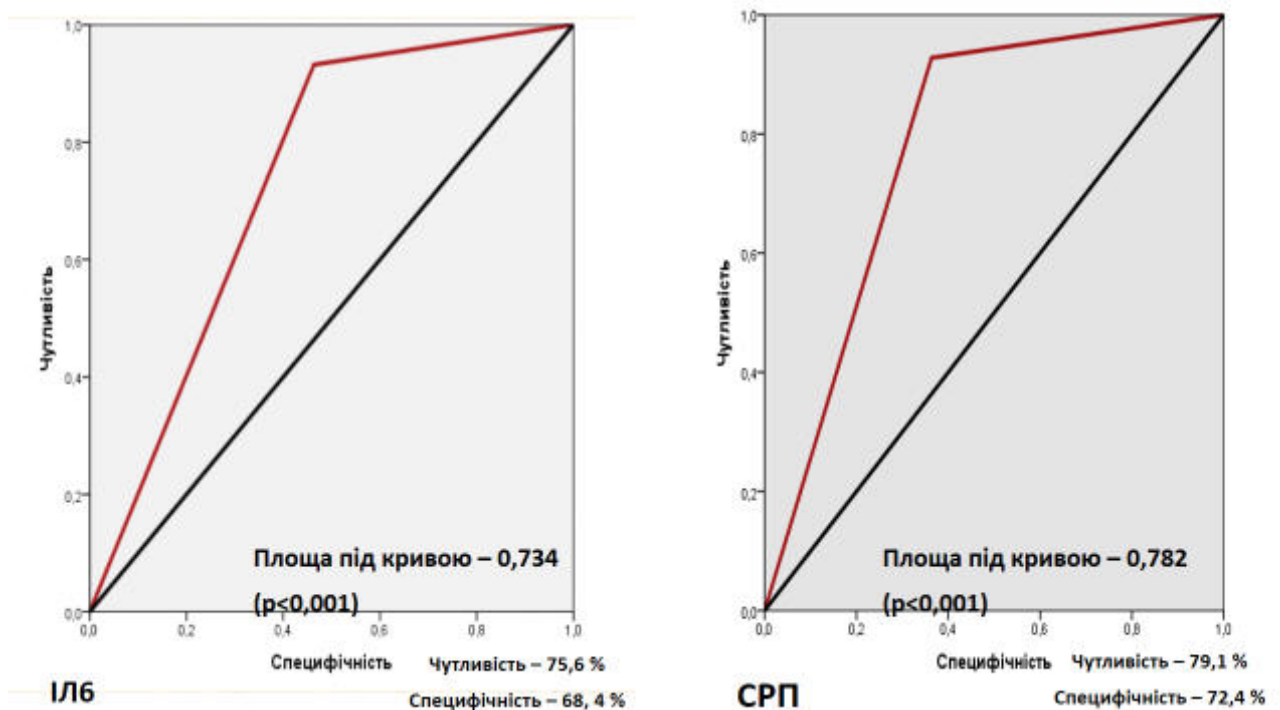


Рисунок 5.2 – Чутливість та специфічність визначення MCV у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками інтерлейкіну-6 та СРП.

Встановлено, що рівень контролю у дітей, хворих на БА, достовірно зменшувався при зниженні одного із основних еритроцитарних індексів – MCV (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 - Прогнозування можливості контролю БА у дітей методом логістичної регресії на основі оцінки еритроцитарних індексів

Показник	Константа	Середнє квадратичне відхилення	χ^2	p
MCV	0,936	0,451	131,318	0,0001

Таблиця 5.13 - Оцінка шансів розвитку обструкції дихальних шляхів різного ступеня тяжкості 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 %, n = 29	1,540	1,064 – 3,664	0,991	0,548 – 1,377
65 – 80 %, n = 86	1,112	1,001 – 2,147	0,784	0,532 – 1,155
50 – 65 %, n = 23	0,579	0,339 – 0,902	1,964	1,565 – 6,828
Менше 50 %, n = 6	1,292	0,845 – 1,557	1,044	1,002 – 1,414

При оцінці ризику розвитку різних ступенів обструкції дихальних шляхів залежно від вмісту заліза у сироватці крові нами було встановлено значне зростання шансів щодо розвитку обструкції 50 – 65 % та менше 50 % тяжкості у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,9 (OR = 1,964; 95% CI 1,565 – 6,828) та у 1,044 (OR = 1,044; 95% CI 1,002 – 1,414) рази відповідно. Водночас, як у дітей з відсутністю дефіциту заліза достовірно зростали шанси на розвиток обструкції дихальних шляхів 65 – 80 % та вище 80 % в 1,1раз (OR = 1,112; 95% CI 1,001 – 2,147) та в 1,540 рази (OR = 1,540; 95% CI 1,064 – 3,664) відповідно.

Оцінивши шанси щодо ступеню обструкції дихальних шляхів залежно від рівня КНТ та ферритину в дітей, хворих на БА, було встановлено достовірне зростання ризику розвитку обструкції дихальних шляхів менше 50 % у дітей, в яких відмічається зниження КНТ в 1,8 рази (OR = 1,867; 95% CI 1,794 – 4,389). Також, у дітей із зниженим рівнем ферритину шанс розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % достовірно зростав у 1,3 рази та 1,27 рази відповідно ((OR = 1,330; 95% CI 1,1,050 – 3,537), (OR = 1,274; 95% CI 1,055 – 2,918)) (табл. 5.14).

Таблиця 5.14 - Оцінка шансів розвитку обструкції дихальних шляхів різного ступеня тяжкості залежно від наявності дефіциту заліза без анемії у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь обструкції дихальних шляхів	Зменшення КНТ		Зниження рівня ферритину	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Більше 80 %, n = 29	0,991	0,711 – 1,379	0,467	0,170 – 1,281
65 – 80 %, n = 86	1,011	0,696 – 1,469	1,213	0,861 – 1,710
50 – 65 %, n = 23	1,020	0,504 – 2,065	1,330	1,050 – 3,537
Менше 50 %, n = 6	1,867	1,794 – 4,389	1,274	1,055 – 2,918

У дітей з рівнем sTfR вище 5,0 мг/л зростали ризики розвитку обструкції дихальних шляхів. Так, у 1,5 рази зростали шанси обструкції 50-65 % (OR = 1,565; 95% CI 1,467 – 3,192), та менше 50% зростали в 2,3 рази (OR = 2,364; 95% CI 1,876 – 6,607). Схожа тенденція відмічається зі зростанням відношення sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище 1,5 спричиняє достовірне зростання ризиків виникнення серйозного ступеня обструкції дихальних шляхів. В 1,6 рази зростають ризики розвитку обструкції рівня 50-65 % (OR = 1,616; 95% CI 1,092 – 3,299), та в 2,2 рази на розвиток обструкції менше 50 % (OR = 2,193; 95% CI 1,941 – 5,1) (табл. 5.15).

Таблиця 5.15 - Оцінка шансів розвитку обструкції дихальних шляхів різного ступеня тяжкості залежно від наявності дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму

Ступінь обструкції дихальних шляхів	Зростання sTfR >5,0 мг/л		Зростання sTfR /log Феритин >1,5	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Більше 80 %, n = 29	0,628	0,439 – 0,897	1,314	0,879 – 1,963
65 – 80 %, n = 86	1,224	0,892 – 1,680	0,523	0,336 – 0,814
50 – 65 %, n = 23	1,565	1,467 – 3,192	1,616	1,092 – 3,299
Менше 50 %, n = 6	2,364	1,876 – 6,607	2,193	1,941 – 5,113

Проаналізувавши можливість досягнення контролю у дітей, хворих на БА, із встановленим дефіцитом заліза, доведено, що при зміні показників обміну заліза, таких як sTfR та sTfR /log Феритин, контроль над захворюванням погіршується (табл. 5.16).

Таблиця 5.16 - Прогнозування можливості контролю БА у дітей методом логістичної регресії на основі оцінки показників обміну заліза

Показник	Константа	Середнє квадратичне відхилення	χ^2	p
sTfR	0,756	0,179	85,027	0,0001
sTfR /log Феритин	1,018	0,354	119,940	0,0001

Відповідно до проведеного ROC-аналізу чутливість визначення sTfR у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками ІЛ6 та СРП становила 80,2 % та 79,8 %; відповідно специфічність становила 73,5 % та 81,3 % (рис. 5.3)

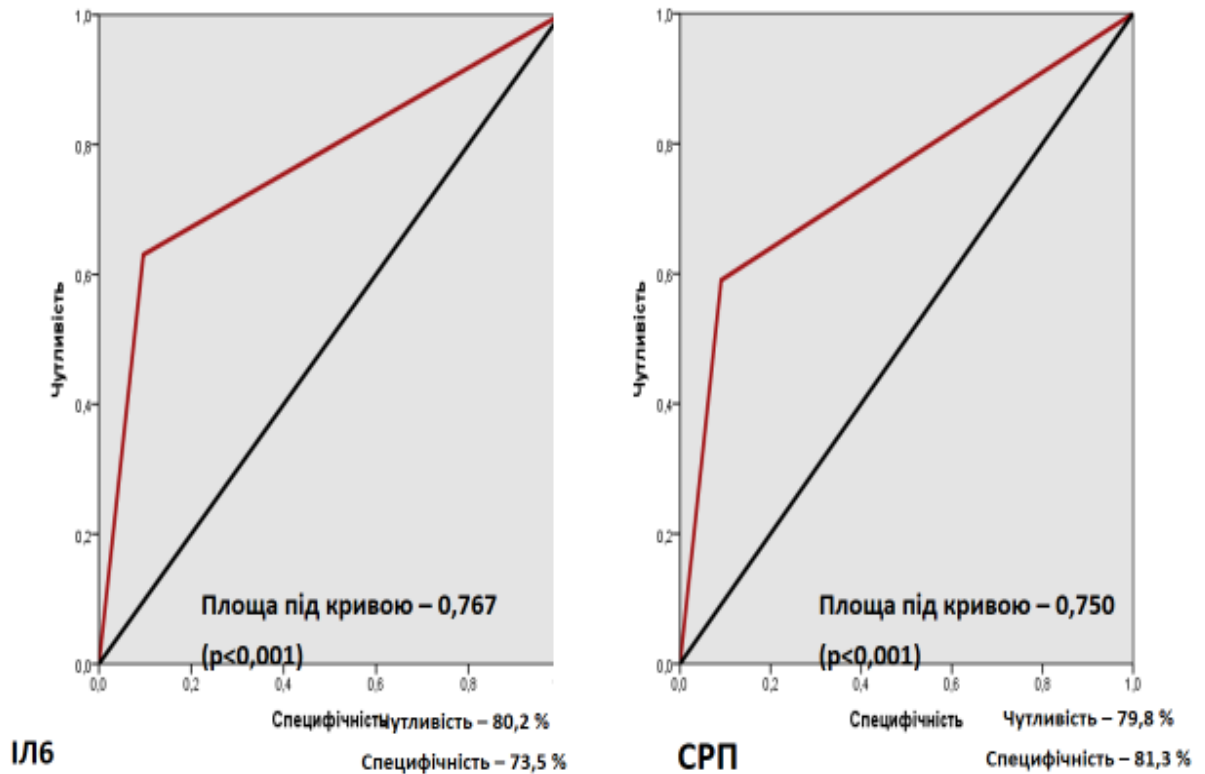


Рисунок 5.3 - Чутливість та специфічність визначення sTrfR у дітей, хворих на БА, із підвищеними показниками інтерлейкіну-6 та СРП.

Резюме

Таким чином, можна вважати, що у дітей, хворих на БА, встановлено достовірне підвищення ризику розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання у дітей, в яких наявний мікроцитоз у 1,0 та 1,3 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 1,3 разів у дітей з виявленим мікроцитозом (OR = 1,295; 95% CI 1,025 – 3,194).

Досліджуючи взаємозв'язок між перебігом БА та об'ємними характеристиками еритроцитів, ми встановили достовірний прямий (позитивний) кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем контролю БА та об'ємом еритроцитів ($r_{xy} = 0,576$; $p < 0,05$). В результаті вивчення взаємозв'язку між тяжкістю перебігу БА та показниками синдрому запальної відповіді у обстежених дітей, хворих на БА, нами було достовірно

встановлено прямий (позитивний), середньої сили зв'язок між вмістом інтерлейкіну-6 та ступенем тяжкості БА ($r_{xy} = 0,302$; $p < 0,05$).

При оцінці ризику розвитку БА різних ступенів тяжкості залежно від вмісту заліза в сироватці крові, нами було встановлено значне зростання шансів щодо розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого ступеня БА у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,5 (OR = 1,537; 95% CI 1,061 – 3,106) та у 2,4 (OR = 2,375; 95% CI 1,870 – 6,482) рази відповідно. Ми встановили, що рівень контролю перебігу БА також залежить від вмісту заліза в сироватці крові. Так, ризики неконтрольованого перебігу БА зростали в 7,8 разів 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 1,4 рази (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 4,1 рази (OR = 4,146; 95% CI 1,923 – 8,938).

Оцінивши шанси щодо зменшення КНТ та рівня ферритину в дітей, хворих на БА, нами було встановлено достовірне зростання в 1,5 та 1,6 рази ризиків розвитку персистуючого середньотяжкого та тяжкого перебігу захворювання у дітей, в яких відмічається зниження рівня ферритину відповідно ((OR = 1,552; 95% CI 1,489 – 4,085) (OR = 1,653; 95% CI 1,579 – 4,981)). Окрім того, у дітей із зниженим рівнем КНТ шанс розвитку персистуючого тяжкого перебігу БА достовірно зростав у півтора рази (OR = 1,501; 95% CI 1,1027 – 3,103).

Також нами виявлено достовірне зростання ризику розвитку неконтрольованої БА в 5,1 разів у дітей із зменшенням КНТ (OR = 5,163; 95% CI 2,418 – 11,027). Крім того, у дітей, у яких виявлено зменшення рівня ферритину, шанси на розвиток неконтрольованого перебігу захворювання зростали в 1,7 рази (OR = 1,697; 95% CI 1,313 – 2,194).

Зв'язок ступеню тяжкості БА із рівнем sTfR вище 5,0 мг/л та із sTfR /log Феритин полягає в підвищенні ризиків розвитку персистуючої

середньотяжкої та тяжкої БА. Так, у 1,7 рази підвищується ризик персистуючого середньотяжкого перебігу захворювання (OR = 1,729; 95% CI 1,067 – 3,450) та в 1,8 рази зростає ризик персистуючого важкого перебігу БА (OR = 1,795; 95% CI 1,050 – 3,562). Також подібна ситуація відмічається зі зростанням sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище 1,5 спричиняє достовірне зростання шансу розвитку персистуючого важкого перебігу захворювання в 1,5 рази (OR = 1,569; 95% CI 1,024 – 2,663).

У дітей з рівнем sTfR вище 5,0 мг/л зростали ризики розвитку неконтрольованої БА. Так, у 3,7 рази підвищується ризик неконтрольованого перебігу захворювання (OR = 3,755; 95% CI 1,859 – 7,587). Схожа тенденція відмічається зі зростанням sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище 1,5 є причиною достовірного підвищення ризиків розвитку неконтрольованого перебігу БА, а саме в 4,1 рази (OR = 4,166; 95% CI 2,193 – 7,913).

При дослідженні взаємозв'язку ферокінетики та тяжкості перебігу БА в обстежених нами дітей, було встановлено позитивний зв'язок слабкої сили між вмістом сироваткового заліза та рівнем контролю БА ($r_{xy} = 0,389$; $p < 0,05$). Також встановлено негативний, середньої сили зв'язок між КНТ та ступенем тяжкості БА ($r_{xy} = -0,506$; $p < 0,05$). Крім того, було виявлено дуже сильний позитивний зв'язок між вмістом феритину та рівнем контролю БА ($r_{xy} = 0,901$; $p < 0,05$). Для такого показника ферокінетики, як відношення sTfR /log Феритин нами встановлено негативний зв'язок великої сили між ним та рівнем контролю БА ($r_{xy} = -0,769$; $p < 0,05$).

При вивченні взаємозв'язку між показниками гемопоезу та ферокінетики з показниками синдрому запальної відповіді в обстежених дітей, нами було виявлено негативний зв'язок середньої сили між MCV та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,545$; $p < 0,05$). Також встановлено негативний, слабкої сили зв'язок між вмістом сироваткового заліза та вмістом інтерлейкіну 6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,469$; $p < 0,05$). Крім того, було виявлено середньої сили негативний зв'язок між КНТ та вмістом інтерлейкіну

6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,528$; $p < 0,05$). Також встановлено негативний зв'язок середньої сили між вмістом феритину та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = -0,518$; $p < 0,05$). Для таких показників ферокінетики, як вміст sTfR та sTfR /log Феритин нами встановлено позитивний зв'язок середньої сили між ними, та вмістом інтерлейкіну-6 в сироватці крові ($r_{xy} = 0,499$; $p < 0,05$), ($r_{xy} = 0,547$; $p < 0,05$).

Провівши оцінку шансів щодо ступеня обструкції дихальних шляхів у дітей, хворих на БА, залежно від розмірів еритроцитів, нами було встановлено достовірне підвищення ризику розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % у дітей, в яких наявний мікроцитоз у 1,2 та 1,1 рази відповідно (OR = 1,141; 95% CI 1,072 – 2,757) (OR = 1,112; 95% CI 1,048 – 2,255).

Також нами було встановлено значне зростання шансів щодо розвитку обструкції 50 – 65 % та менше 50 % у дітей з вмістом заліза в крові менше 10 мкмоль/л у 1,9 (OR = 1,964; 95% CI 1,565 – 6,828) та у 1,1 (OR = 1,044; 95% CI 1,002 – 1,414) рази відповідно. Оцінивши шанси щодо ступеню обструкції дихальних шляхів залежно від рівня КНТ та ферритину в дітей, хворих на БА, було встановлено достовірне зростання в 1,8 рази ризику розвитку обструкції дихальних шляхів менше 50 % у дітей, в яких відмічається зниження КНТ (OR = 1,867; 95% CI 1,794 – 4,389). Також, у дітей із зниженим рівнем ферритину шанс розвитку обструкції дихальних шляхів 50 – 65 % та менше 50 % достовірно зростає у 1,3 рази та 1,27 рази відповідно (OR = 1,330; 95% CI 1,1,050 – 3,537), (OR = 1,274; 95% CI 1,055 – 2,918).

Проаналізувавши можливість досягнення контролю у дітей, хворих на БА, із встановленим дефіцитом заліза, доведено, що при зміні показників обміну заліза, таких як sTfR та sTfR /log Феритин, контроль над захворюванням погіршується.

У дітей з рівнем sTfR вище 5,0 мг/л зростає ризику обструкції у 1,5 рази рівня 50-65 % (OR = 1,565; 95% CI 1,467 – 3,192), та в 2,3 рази менше 50% (OR = 2,364; 95% CI 1,876 – 6,607) відповідно. Схожа тенденція

відмічається зі зростанням відношення sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище 1,5 спричиняє достовірне зростання ризиків розвитку обструкції в 1,6 рази рівня 50-65 % (OR = 1,616; 95% CI 1,092 – 3,299), та в 2,2 рази на розвиток обструкції менше 50 % (OR = 2,193; 95% CI 1,941 – 5,113).

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях: [20, 26, 28].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бронхіальна астма (БА) залишається однією із важливих світових проблем і на сьогоднішній день. На земній кулі на астму хворіє близько 300 млн людей [11, 121]. В загальній структурі усієї патології органів дихання частка БА становить близько 2%. Відповідно до різних літературних даних бронхіальною астмою страждають у різних країнах світу від 2 до 10% жителів [9]. В Україні поширеність БА коливається від 2 до 18%, а серед дітей – від 5 до 10% за даними уніфікованих досліджень (ISAAC) [4, 6, 10].

Останнім часом зростає актуальність даної патології внаслідок росту поширеності та захворюваності на БА, проблем досягнення задовільного контролю, тяжкістю її перебігу [54]. За останні роки було проведено багато наукових досліджень, які сприяють кращому розумінню БА, надали нові можливості для більш ефективної діагностики та лікування. Але відповідно до даних «Глобальної ініціативи по бронхіальній астмі» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2018) БА залишається серйозною глобальною проблемою медицини, яка, при недостатньому контролі захворювання, може погіршувати якість життя хворих і призводити до летальних наслідків [70].

В Україні, за даними різних досліджень показники поширеності БА, які перевищували в 1,5–2 рази середньостатистичні значення по Україні, були у дітей віком 15–17 років (9,22–8,66 на 1000 дітей) та спостерігалися у Вінницькій, Дніпропетровській, Запорізькій, Харківській областях, а також у м. Києві. У цих регіонах реєструвались також високі показники захворюваності у дітей віком 7–14 років (0,7–0,64 на 1000 дітей) [69, 75, 230], порівняно з результатами наших досліджень, де серед 227 обстежених дітей Вінницької області, хворих на БА, пацієнтів вікової групи 6-11 років, було у 2,4 разів більше, ніж дітей групи 12-17 років. Виявлено, що хлопчиків, хворих на БА, було в чотири рази більше, ніж дівчаток. Також нами виявлено, що БА легкого та середнього ступенів тяжкості реєструвалась

достовірно частіше ($p \leq 0,01$) у пацієнтів віком 6-11 років, на відміну від дітей групи 12-17 років.

Результати аналізу матеріалів дослідження свідчать також про те, що під спостереженням переважна більшість пацієнтів було із персистою БА (213 дітей; 93,83 %), інтермітуюча – становила 6,16 % (14 пацієнтів). Такий розподіл хворих на БА можливо пояснити перебігом БА, який потребував госпіталізації та лікування в умовах медичного закладу.

Характерним було те, що персистуючий перебіг БА легкого ступеня спостерігався частіше в 2,4 рази, а середнього ступеня тяжкості в 2 рази частіше у пацієнтів віком 6-11 років, на відміну від групи дітей 12-17 років.

Серед дітей, які були включені в ретроспективний та проспективний етапи обстеження, контрольований перебіг захворювання мали ($54,14 \pm 0,92$) % хлопчиків, частково контрольований дещо переважав у дівчат ($21,73 \pm 1,89$) %, порівняно з хлопцями ($6,62 \pm 3,75$) %, неконтрольований перебіг БА спостерігався однаково часто, як у хлопчиків ($25,41 \pm 1,71$) %, так і у дівчаток ($26,08 \pm 1,68$) %. Дещо більше випадків вперше встановленої БА було серед дівчаток ($43,47 \pm 1,14$) %.

Нами виявлено, що у дітей, хворих на БА, ступінь тяжкості загострення захворювання асоціювався із рівнем контролю БА. Так, у обстежених дітей при частковому контролі БА достовірно частіше відмічались загострення середнього ступеня тяжкості ($55,50 \pm 7,02$) %, а у дітей, які мали неконтрольований перебіг БА загострення носили тяжкий характер у ($64,35 \pm 5,55$) % випадків. Діти із вперше встановленим діагнозом БА частіше мали загострення середньої тяжкості.

В наше дослідження було включено дітей із алергічною формою БА (яка включала атопічну-(IgE-залежну) і неатопічну-(IgE-незалежну)) та змішану. Що стосується змішаної етіології захворювання, то дослідженням встановлено достовірне ($p \leq 0,05$) переважання змішаної етіології БА у пацієнтів віком 6-11 років на ($16,21 \pm 2,27$) %. Атопічний варіант БА реєструвався частіше у пацієнтів групи 12-17 років ($52,23 \pm 0,95$) %.

Провівши аналіз форми захворювання та рівнів контролю встановлено, що контрольований перебіг однаково часто спостерігався у пацієнтів із змішаною формою та неатопічним варіантом алергічної БА. Часткового контролю при атопічному варіанті БА вдавалось досягнути в 2 рази частіше відносно до інших форм захворювання. Неконтрольований перебіг відмічався частіше при неатопічній формі БА ($47,81 \pm 5,87$) %, порівняно з іншими формами БА. Діти, у яких БА була встановленою вперше мали змішану етіологію захворювання. В усіх вікових групах вперше встановлена БА зустрічалась із однаковою частотою. Діти, які отримували базисну терапію, мали частково контрольований ($80,00 \pm 0,5$) % та неконтрольований перебіг ($72,60 \pm 0,61$) % захворювання, який реєструвався частіше у пацієнтів 6-11 років.

Також було визначено, що тяжкі загострення БА достовірно частіше реєструвались у пацієнтів із змішаною етіологією ($50,01 \pm 5,73$) %, а легкі загострення мали діти із неатопічним варіантом БА ($51,42 \pm 8,44$) %. Випадки надтяжких загострень БА (загроза асфіксії) зустрічались з однаковою частотою у дітей, хворих на БА, які мали різну етіологію захворювання.

При всіх формах бронхіальної астми в запальний процес втягуються опасисті клітини і еозинофіли, які являються ключовими ефекторними клітинами запальної реакції [121]. Еозинофіли здатні виробляти широкий спектр медіаторів, що діють в дихальних шляхах прямо або опосередковано та можуть слугувати біологічними маркерами запального процесу при БА [8].

Відповідно до отриманих результатів, рівень еозинофілів у периферичній крові дітей, хворих на БА, був достовірно вищим ($p \leq 0,01$) та становив ($8,55 \pm 2,43$), у порівнянні із здоровими дітьми ($2,87 \pm 1,32$). Еозинофіли при БА часто локалізовані в бронхах під базальною мембраною і вивільняють цитокіни, активні радикали кисню, ейкозаніди, фактори росту, тромбоцитаактивуючий фактор, токсичні гранулопротеїни, здатні викликати бронхоконстрикцію, підвищення проникності судин. Атопічна (IgE-залежна) БА пов'язується із активацією еозинофілів у вогнищі запалення [11]. Нашим

дослідженням виявлено, що при atopічній БА достовірно частіше ($p \leq 0,01$) реєструвалась висока еозинофілія периферичної крові ($57,93 \pm 6,38$) % випадків, мінімальна еозинофілія переважала при неатопічній БА ($55,57 \pm 6,28$) %. При змішаній етіології БА ми не знайшли достовірної різниці у рівнях еозинофілів.

Хронічне запалення в дихальних шляхах при БА виникає внаслідок патологічної продукції молекул IgE, їх фіксації на слизовій оболонці дихальних шляхів, при цьому виявляється гіперпродукція загального і алергенспецифічних IgE внаслідок диференціювання В-лімфоцитів, які індуюються алергенами і контрольованими Т-лімфоцитами [8]. Отримані нами результати свідчать, що у дітей, хворих на неатопічну форму алергічної БА, вміст загального IgE достовірно ($p \leq 0,001$) вищий в 19,7 разів порівняно із здоровими дітьми. Крім того, у дітей, хворих на atopічну форму БА, вміст загального IgE достовірно ($p \leq 0,001$) вищий на 66,06 % ніж у пацієнтів із змішаною формою захворювання та на 14,28 %, нижчий порівняно із неатопічною формою БА.

Слід також відмітити, що доволі важливим критерієм діагностики БА є вивчення показників периферичної крові. Проведеним дослідженням було виявлено, що показники лейкоцитів та ШОЕ у дітей, хворих на БА, були достовірно вище ($p \leq 0,01$) за аналогічні показники здорових дітей. Крім того виявлено, що вміст лейкоцитів був нижчим при atopічній БА, у порівнянні з іншими формами БА, а ШОЕ – достовірно ($p \leq 0,01$) вище при неатопічній БА. Залежно від ступеня тяжкості БА виявилось, що ШОЕ було достовірно вище при персистуючому тяжкому перебігу БА.

Дітям усіх груп визначали рівень СРП, що є одним із показників синдрому запальної відповіді. У дітей, хворих на БА, рівні СРП були вищими ($10,34 \pm 0,16$) г/л в 2,5 рази, порівняно із здоровими дітьми групи контролю ($4,20 \pm 1,53$) г/л. Дослідивши його вміст залежно від форми захворювання, нами було виявлено, що при неатопічному варіанті БА рівні СРП були достовірно ($p \leq 0,05$) вищими, у порівнянні з іншими етіологічними формами

БА. А також, при тяжкому перебігу захворювання, вміст СРП був достовірно ($p \leq 0,05$) вищим, ніж при інших ступенях тяжкості захворювання.

Відомо, що у патогенезі розвитку та підтримки запальної реакції при БА приймають участь еритроцити, кількісні чи якісні зміни яких впливають на реологічні характеристики крові, транспорт газів, транскапілярний обмін, метаболізм в тканинах, визначаючи тяжкість перебігу захворювання [13].

Підвищений вміст еритроцитів в крові та підвищені рівні гематокриту у хворих на БА пов'язується з розвитком дихальної недостатності і може розцінюватись як компенсаторна реакція червоного паростка у відповідь на хронічну гіпоксію [16]. Деякі дослідники відмічали наявність анемії, що виявилось неочікуваним, адже для лікарів більш звичним було поєднання БА з нормальними чи, навіть, підвищеними рівнями гемоглобіну та еритроцитів [7]. Нашим дослідженням було встановлено, що у пацієнтів без наявності анемії не було достовірної різниці між здоровими та хворими дітьми різних вікових груп за вмістом гемоглобіну та еритроцитів периферичної крові. Завдяки цьому ми припускаємо, що вміст гемоглобіну та еритроцитів периферичної крові не є абсолютними маркерами контролю над захворюванням та на них не завжди можна спиратись при оцінці показників дефіциту заліза та наявності анемії у дітей, хворих на БА.

При залізодефіцитних станах в аналізах периферичної крові ще до зниження показників гемоглобіну і числа еритроцитів з'являються ознаки анізоцитозу (які виявляються морфологічно або реєструються по збільшенню RDW (red cell 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 [15, 17, 106]. Саме тому наступним етапом нашого дослідження було визначення змін окремих еритроцитарних індексів у дітей, хворих на БА. Нами було виявлено, що всі обстежені діти, хворі на БА, мали нижчі на 15,32 % показники MCV (мікроцитоз), рівнозначно як у хлопчиків

так і у дівчаток, порівняно з групою контролю. Мікроцитоз спостерігався при персистуючому тяжкому перебігу БА втричі частіше, ніж нормоцитоз відносно до групи із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

В залежності від віку, зниження MCV спостерігалось у всіх вікових групах та найбільш значущі порушення виявлялись в групі 12 – 17 років, де показники MCV були на 15,67 % нижчі порівняно із практично здоровими дітьми.

Відповідно до рівнів контролю БА, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу спостерігався в 2 рази частіше відносно до групи хворих із контрольованим перебігом БА. Залежно від вмісту заліза мікроцитоз спостерігався в 2 рази частіше в групі латентного дефіциту заліза та в 9 разів частіше в групі дефіциту заліза відносно до пацієнтів із нормоцитозом. Такі зміни морфометричних показників еритроцитів свідчать про дефіцит заліза без анемії у дітей, хворих на БА, які брали участь у нашому дослідженні, адже пацієнтів із зниженим рівнем гемоглобіну (<120 г/л) серед обстежених було 17 дітей (7,5 %).

Виявити дефіцит заліза без анемії (латентний дефіцит заліза) можливо при визначенні рівня сироваткового заліза, ЗЗЗЗ, ЛЗЗЗ, КНТ, феритину, sTfR, відношення sTfR /log Феритин [57, 124]. У обстежених дітей, хворих на БА, з наявністю дефіциту заліза нами виявлено нижчі показники сироваткового заліза на 24,55 %, та підвищення ЗЗЗЗ на 7,56 % і ЛЗЗЗ на 17,11 % вище відносно до здорових дітей. Крім того, було виявлено підвищення ЛЗЗЗ в групі, що мали дефіцит заліза без анемії на 14,41 % та на 18,83 % в групі з дефіцитом заліза відносно до здорових дітей.

Дослідження виявило, що КНТ, був нижчим на 30,8 % у обстежених дітей, хворих на БА, у порівнянні із здоровими дітьми. Водночас, як sTfR /log Феритин у обстежених дітей із дефіцитом заліза було в 2,6 рази вищим відносно до здорових дітей. Виявлено, що КНТ в групі дітей, хворих на БА із

дефіцитом заліза, дефіцитом заліза без анемії та нормальним вмістом заліза нижчі на 42 %, 25,7 % та 10 % відповідно у порівнянні із здоровими дітьми.

Встановлено, що на тлі нормального вмісту заліза та дефіциту заліза без анемії тяжкий персистуючий перебіг БА спостерігався вдвічі рідше, ніж легкий та середньотяжкий перебіг захворювання. Окрім того персистуючий тяжкий перебіг БА на тлі дефіциту заліза спостерігався в чотири рази частіше відносно до дітей із персистуючим легким та середньотяжким перебігом захворювання.

У обстежених 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 відносно до групи дітей, хворих на БА, із нормальним вмістом заліза. У пацієнтів із дефіцитом заліза в 100 % випадків спостерігався неконтрольований перебіг.

Встановлено, що показники сироваткового заліза та рівні феритину в 1,6 рази та 1,4 рази відповідно були нижчими, у дітей із тяжким перебігом відносно до пацієнтів, хворих на БА, із легким перебігом захворювання. Водночас, як ЛЗЗЗ та sTfR /log Феритин на 17 % та 52 % відповідно були підвищеними у дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом відносно до групи пацієнтів із легким перебігом захворювання.

Доведено, що рівні контролю над захворюванням залежали від показників ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА. Так, КНТ був на 17,5 % нижчим у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом відносно до групи із контрольованою БА. Що стосується sTrfR та sTfR /log Феритин, то вони були достовірно вищими на 46 % та 59 % у дітей, хворих на БА, із неконтрольованим перебігом відносно до пацієнтів із контрольованим перебігом захворювання. Також, нашим дослідженням було встановлено, що в групі із неконтрольованим перебігом дефіцит заліза без анемії виявлявся в 3 рази частіше порівняно із дітьми, хворими на БА, із контрольованим перебігом.

Залежно від рівня індексу sTfR /log Феритин (де sTfR /log Феритин > 1,5 - дефіцит заліза без анемії) та ступенів тяжкості захворювання встановлено, що у обстежених дітей, хворих на БА, із персистуючим тяжким перебігом виявлявся дефіцит заліза без анемії на 16 % частіше порівняно із групою дітей середньотяжкого, та на 25 % частіше порівняно із групою пацієнтів із персистуючим легким перебігом захворювання.

Як відомо, однією із патогенетичних ланок при БА є гіпоксія. За сучасними уявленнями, гіпоксія є станом внутрішньоклітинного метаболізму, при якому синтез АТФ лімітований вмістом кисню в мітохондріях. Таке лімітування значною мірою може бути зумовлене станом червоної крові [18]. Дані літератури демонструють, що при гіпоксії спостерігається поступове підвищення фактора, індукованого гіпоксією (HIF), еритропоєтину і еритропоєтичної активності кісткового мозку, яке, в свою чергу призводить до швидкої мобілізації запасів заліза із макрофагальних клітин і використання його для синтезу гемоглобіну [19], та може бути одним із механізмів виснаження депо заліза.

На даний час відомо, що активний запальний процес при БА стимулює вироблення у хворих підвищеного рівня маркерів активного запалення, таких, як: цитокіни (IL-6, IL-1b, IL-8, TNF-a), білки гострої фази (СРБ, фібриноген, сурфактантний протеїн D), клітинні елементи (нейтрофіли, моноцити, лімфоцити) (25-27). Секреція прозапальних цитокінів при гострій інфекції або хронічному захворюванні може змінити системний метаболізм заліза за допомогою надлишкового синтезу ключового залізорегуляторного гормону гепсидину, який пригнічує експорт заліза з клітин. Крім того встановлено, що IL-6 пригнічує експресію білка феропортину на мембрані клітин-депо заліза (ентероцитів, гепатоцитів, макрофагів). Таким чином висока активність запального процесу, велика кількість ланок патогенезу при БА різнонаправлено впливає на метаболізм заліза та перебіг захворювання, що знайшло підтвердження в нашому дослідженні, де ми встановили наявність зв'язку між ступенями дефіциту заліза та показниками функції

зовнішнього дихання, як маркерами активності запального процесу при БА. Отримані нами результати показали, що у дітей, хворих на БА, усіх ступенів тяжкості були підвищені показники СРП, інтерлейкіну-6, та ШОЄ порівняно із здоровими дітьми. Та найбільш виражені порушення спостерігались у дітей із персистуючим тяжким перебігом, де рівень ШОЄ був вищий на 53,46 %, показники СРП на 57,44 %, а рівні інтерлейкіну-6 на 47,11 % вищі відносно до здорових дітей. А також у дітей, хворих на БА, в групі із неконтрольованим перебігом, рівні СРП були на 56,79 %, а інтерлейкіну-6 на 46 % вищі, відносно до здорових дітей.

Показники синдрому запальної відповіді у дітей, хворих на БА, залежали від вмісту заліза в сироватці крові. Так в групі хворих з нормальним вмістом заліза рівні СРП були в 2 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 27,77 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих із дефіцитом заліза без анемії рівні СРП були в 2,6 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 38,46 % вищі, відносно до здорових дітей. В групі хворих із дефіцитом заліза рівні СРП були в 2,62 рази вищі, а інтерлейкіну-6 на 53,22 % вищі, відносно до здорових дітей, крім того в групі з дефіцитом заліза рівень СРП був на 26,52 % вищий, відносно до дітей, хворих на БА, з нормальним вмістом заліза. Окрім того, нами встановлена наявність слабкого негативного взаємозв'язку між вмістом заліза в сироватці крові у обстежених дітей, хворих на БА, та ШОЄ ($r_{xy} = -0,215$ $p = 0,05$); помірного негативного взаємозв'язку між вмістом заліза та рівнями СРП ($r_{xy} = -0,357$ $p = 0,049$); значного негативного зв'язку між вмістом заліза та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,633$ $p = 0,04$).

Вивчення взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками гемопоезу у обстежених дітей, хворих на БА, показало його різнонаправленість: так, середньої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН та ШОЄ ($r_{xy} = 0,401$ $p = 0,010$); слабкої сили позитивний зв'язок встановлено між рівнем МСН і СРП ($r_{xy} = 0,257$ $p = 0,030$); та рівнем МСV і СРП ($r_{xy} = 0,154$ $p = 0,022$); також встановлено середньої сили зворотній зв'язок між рівнем еритроцитів і СРП ($r_{xy} = -0,348$ $p = 0,044$); та рівнем

гемоглобіну і СРП ($r_{xy} = -0,311$ $p = 0,038$). Зв'язок між рівнем інтерлейкіну-6 і гемоглобіном розцінили, як середньої сили зворотній ($r_{xy} = -0,392$ $p = 0,048$), а між рівнем еритроцитів та інтерлейкіну-6 спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок ($r_{xy} = -0,192$ $p = 0,047$).

Нашими дослідженнями також була встановлена наявність взаємозв'язку між показниками синдрому запальної відповіді та показниками обміну заліза у обстежених дітей, хворих на БА, а саме: спостерігався слабкої сили зворотній зв'язок між КНТ та ШОЕ ($r_{xy} = -0,174$ $p = 0,041$) і між рівнем феритину та ШОЕ ($r_{xy} = -0,270$ $p = 0,022$). Середньої сили зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та феритину ($r_{xy} = -0,410$ $p = 0,031$). Слабкий зворотній зв'язок визначався між рівнями СРП та КНТ ($r_{xy} = -0,186$ $p = 0,026$), а між рівнями СРП та sTfR визначався позитивний сильний зв'язок ($r_{xy} = 0,532$ $p = 0,036$); слабкої сили позитивний зв'язок був між рівнями СРП та sTfR /log Феритин ($r_{xy} = 0,244$ $p = 0,048$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями sTfR ($r_{xy} = 0,603$ $p = 0,020$) а також між рівнями інтерлейкіну-6 та sTfR /log Феритин ($r_{xy} = 0,606$ $p = 0,034$). Окрім того знайдений сильний зворотній зв'язок між КНТ та рівнями інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,618$ $p = 0,026$) і середньої сили зворотній зв'язок між рівнями феритину та інтерлейкіну-6 ($r_{xy} = -0,311$ $p = 0,017$). Позитивний сильний зв'язок визначався між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЛЗЗЗ ($r_{xy} = 0,517$ $p = 0,018$); середньої сили позитивний зв'язок був між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями ЗЗЗЗ ($r_{xy} = 0,344$ $p = 0,040$).

Існуючі на сьогодні дослідження ФЗД у дітей, хворих на БА, вказують на необхідність досягнення повного контролю над захворюванням, незалежно від ступеня тяжкості БА [121]. Показано, що у фазі ремісії БА, при відсутності клінічних симптомів захворювання, приховані порушення легеневої вентиляції можуть зберігатись тривалий час [119]. Це може бути причиною неналежного лікування БА, і як наслідок, виникнення нових загострень, що з часом може призвести до ремоделювання дихальних шляхів та важкого перебігу БА [20].

Оцінюючи дані спірометрії, нами було встановлено, що основні показники змінювались наступним чином: ФЖЄЛ була на 2,4 % нижча при персистуючому тяжкому перебігу порівняно з легким. При персистуючому легкому перебігу показник $ОФВ_1$ був на 41,12 % вищий, індекс Тіффно був на 11,23 % вищий, а ПОШВ на 34,61 % була вищою порівняно з персистуючим тяжким перебігом БА.

Залежно від ступеня обструкції досліджувані маркери запальної відповіді у обстежених дітей, хворих на БА, такі, як ШОЕ, СРП, інтерлейкін-6 були достовірно ($p < 0,05$) вищі в групах дітей з показниками $ОФВ_1$ 65 – 80 %, 50 – 65 % та менше 50 %, порівняно з групою здорових дітей. В групі дітей, хворих на БА, з показником $ОФВ_1$ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,86 рази, СРП вищий в 1,87 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,36 рази відносно до групи з $ОФВ_1$ більше 80 %. Також в групі дітей, хворих на БА, з показником $ОФВ_1$ менше 50 % показник ШОЕ був вищий в 1,57 рази, СРП вищий в 1,53 рази, а інтерлейкін-6 вищий в 1,3 рази відносно до групи з $ОФВ_1$ 65 – 80 %. Дефіцит заліза без анемії спостерігався в 8 разів частіше в групі дітей, хворих на БА, з показником $ОФВ_1$ менше 50 % та в 6 разів частіше в групі з показником $ОФВ_1$ 50 – 65 % відносно до пацієнтів із показником $ОФВ_1$ 80 % і більше. Тоді, як дефіцит заліза спостерігався в 10 разів частіше в групі дітей, хворих на БА, з показником $ОФВ_1$ менше 50 % та в 5 разів частіше в групі з показником $ОФВ_1$ 50 – 65 % відносно до пацієнтів із показником $ОФВ_1$ 80 % і більше.

Аналіз частоти виявлення дефіциту заліза у обстежених дітей, хворих на БА, залежно від показників ФЗД показав, що ФЖЄЛ в групі із дефіцитом заліза без анемії була на 8,73 % нижчою, індекс Тіффно на 10,99 % нижчим, ПОШВ на 17,49 % нижчою, $ОФВ_1$ на 20,88 % нижчим відносно до здорових дітей. Також нами було встановлено достовірно ($p < 0,05$) нижчі показники функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ, $ОФВ_1$, Індекс Тіффно, ПОШВ) в групі з дефіцитом заліза відносно до пацієнтів із нормальним вмістом заліза та дефіцитом заліза без анемії.

Показники ФЗД залежно від розміру еритроцитів розподілились наступним чином: (ОФВ₁, Індекс Тіффно, ПОШВ) були достовірно ($p < 0,05$) нижчими у дітей, хворих на БА, з нормоцитозом відносно здорових дітей. Водночас, як у дітей, хворих на БА, з мікроцитозом дані показники були достовірно ($p < 0,05$) нижчими відносно до пацієнтів із нормоцитозом.

Залежно від показника ОФВ₁ рівень сироваткового заліза в групі дітей із показником ОФВ₁ 65 – 80 % був на 18,03 % нижчим, ЗЗЗЗ була на 15 % вищою, ЛЗЗЗ була на 15,85 % вищою відносно до здорових дітей. В групі дітей із показником ОФВ₁ 50 – 65 % рівень сироваткового заліза був на 35,51 % нижчим, ЗЗЗЗ на 21,87 % вищою, ЛЗЗС на 28,04 % вищою відносно до здорових дітей. Разом з тим, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 % рівень сироваткового заліза був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, а ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ достовірно ($p < 0,05$) вищими відносно до пацієнтів із іншими показниками ОФВ₁.

Відповідно до отриманих нами даних, показники ферокінетики у обстежених дітей, хворих на БА, залежали від ступеня обструкції дихальних шляхів. Так, найбільш виражені зміни відмічались в групі із ОФВ₁ менше 50 %, де КНТ був на 28,59 % нижчий, рівень феритину був на 6,82 % вищий, рівні sTfR були на 41,88 % вищими, sTfR /log Феритин було на 61,67 % вищим відносно до здорових дітей. Окрім того, в групі дітей із показником ОФВ₁ менше 50 % КНТ був на 20,3 % нижчий; рівень феритину на 10,65 % нижчий, а рівні sTfR на 37,33 % вищі та sTfR /log Феритин було на 42,51 % вищим відносно до пацієнтів із показниками ОФВ₁ більше 80%.

В результаті вивчення взаємозв'язку між показниками обміну заліза та ФЗД, нами відмічена наявність позитивного середньої сили зв'язку між рівнями сироваткового заліза та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,356$ $p = 0,031$) та ПОШВ ($r_{xy} = 0,429$ $p = 0,042$). При дослідженні показників ферокінетики нами відмічена наявність значного позитивного зв'язку між КНТ та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,621$ $p = 0,026$) та помірного зв'язку з ПОШВ ($r_{xy} = 0,422$ $p = 0,033$). Виявлено позитивний зв'язок між рівнями феритину та ОФВ₁ ($r_{xy} = 0,258$ $p = 0,024$).

Також нами встановлена наявність негативного зв'язку між sTfR /log Феритин та показником ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,374$ $p = 0,036$) та ПОШВ ($r_{xy} = -0,102$ $p = 0,04$); та сильний негативний зв'язок між рівнями sTfR та ОФВ₁ ($r_{xy} = -0,546$ $p = 0,025$). Таким чином, проведене дослідження дозволило отримати нові дані, розширити уявлення про етіологію, клініко-патогенетичні особливості перебігу БА у дітей на тлі дефіциту заліза. Та які дають можливість підвищити ефективність діагностики і прогнозування захворювання у дітей шкільного віку на підставі визначення патогенетичної ролі залізовмісних білків та їх рецепторів, а також значення еритроцитарних індексів при БА.

ВИСНОВКИ

1. Рання діагностика та досягнення контролю БА у дітей знаходиться в площині медичних і соціальних проблем, враховуючи її поширеність, зниження якості життя хворих, можливість інвалідизації та летальності від наслідків захворювання. «Поширеність БА в дитячій популяції становить від 5 до 10%, а смертність складає 3,0:1 000 000» (Global initiative for chronic obstructive lung disease 2017). Не дивлячись на велику кількість досліджень механізмів розвитку бронхіальної астми у дітей та особливостей її перебігу, залишаються не до кінця з'ясованими питання досягнення контролю над захворюванням та триває пошук предикторів його тяжкості, в тому числі уточнюється роль дефіциту заліза, зміни еритроцитарних індексів та залізовмісних білків сироватки крові.

2. 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 залізовз'язуючих здатностей сироватки та відношення sTfR до феритину. Серед цих пацієнтів дефіцит заліза без анемії спостерігався у 80,45 % дітей. Найбільш маніфестними показниками обміну заліза щодо впливу на тяжкість та контроль бронхіальної астми є рівень залізовмісних білків та їх рецепторів. Зменшення коефіцієнту насичення трансферину залізом, зростання sTfR та sTfR /log Феритин призводить до розвитку неконтрольованого перебігу захворювання практично у всіх хворих ($p < 0,05$).

3. У пацієнтів із персистуючим тяжким перебігом бронхіальної астми мікроцитоз відмічався втричі частіше, ніж у дітей, хворих на бронхіальну астму, із легким та середньоважким перебігом захворювання. Відповідно до рівнів контролю бронхіальної астми, мікроцитоз при неконтрольованому перебігу спостерігався в 2,07 рази частіше відносно до групи хворих із

контрольованим перебігом бронхіальної астми. У дітей, хворих на бронхіальну астму, 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 бронхіальної астми в 1,295 разів у дітей з виявленим мікроцитозом (OR = 1,295; 95% CI 1,025 – 3,194).

4. Вміст СРП та інтерлейкіну-6 в сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, із дефіцитом заліза був на 23,17 та 34,81 % вищим порівняно із дітьми, які мали нормальний його вміст. Між рівнями СРП та феритину і sTfR визначався різнонаправлений взаємозв'язок ($r_{xy} = -0,410$ ($p = 0,031$) та $r_{xy} = +0,532$ ($p = 0,036$) відповідно). Між рівнями інтерлейкіну-6 та рівнями sTfR і відношенням sTfR /log Феритин відмічався завжди позитивний взаємозв'язок ($r_{xy} = +0,603$ та $r_{xy} = +0,606$ ($p < 0,03$)).

5. У пацієнтів із тяжким ступенем обструкції дихальних шляхів спостерігається більш істотний дефіцит заліза при порівнянні із показниками дітей, хворих на бронхіальну астму із показником ОФВ₁ більше 80%. У дітей з рівнем sTfR вище 5,0 мг/л зростали ризики обструкції у 1,565 рази рівня 50-65 % (OR = 1,565; 95% CI 1,467 – 3,192), та в 2,364 рази менше 50% (OR = 2,364; 95% CI 1,876 – 6,607) відповідно. Схожа тенденція відмічається зі зростанням sTfR /log Феритин, а саме підвищення його рівня вище 1,5 спричиняє достовірне зростання ризиків розвитку обструкції в 1,616 рази рівня 50-65 % (OR = 1,616; 95% CI 1,092 – 3,299), та в 2,19 рази на розвиток обструкції менше 50 % (OR = 2,193; 95% CI 1,941 – 5,113).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У практичній діяльності лікаря загальної практики, дитячого алерголога та пульмонолога при лікуванні дітей, хворих на бронхіальну астму, слід враховувати необхідність визначення показників обміну заліза та еритроцитарних індексів так як:

- наявність мікроцитозу призводить до зростання ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми в 1,4 рази (OR = 1,345; 95% CI 1,241 – 2,822), та в 1,3 рази зростають шанси неконтрольованого перебігу БА (OR = 1,295; 95% CI 1,025 – 3,194);

- при виявленні вмісту заліза в сироватці крові нижче 10 мкмоль/л шанси щодо розвитку тяжкого перебігу захворювання зростають у 2,4 рази (OR = 2,375; 95% CI 1,870 – 6,482) та в 1,5 рази відповідно - ризику неконтрольованої БА (OR = 0,528; 95% CI 0,414 – 0,673), у порівнянні з групою дітей з нормальним вмістом сироваткового заліза;

- у дітей із зниженим рівнем залізовмісних білків шанси розвитку персистуючого тяжкого перебігу БА достовірно зростають в півтора рази (OR = 1,501; 95% CI 1,1027 – 3,103), при зниженні рівня феритину менше 15 мкг/л та зростанні sTfR /log Феритин вище 1,5 ризику неконтрольованого перебігу захворювання зростають в 1,7 рази (OR = 1,697; 95% CI 1,313 – 2,194) та в 4 рази відповідно (OR = 4,166; 95% CI 2,193 – 7,913).

2. До плану обстеження пацієнтів із неконтрольованим перебігом бронхіальної астми рекомендовано додати визначення залізовмісних білків сироватки крові та еритроцитарних індексів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., & Борисова Т.П. (2017). Нозоспецифические особенности редокс-процессов при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Здоровье ребенка*, 12 (6), 728-735.
2. Абатуров Александр Евгеньевич, Волосовец А.П., & Борисова Т.П. (2016). Антиоксидантная система респираторного тракта. Внутриклеточная антиоксидантная защита в респираторном тракте (часть 1). *Здоровье ребенка*, 5 (73), 162-169. doi: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78321
3. Абатуров, А. (2012). Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины-молекулы, переживающие ренессанс (Часть 4). *Здоровье ребенка*, 2 (37).
4. Антипкін, Ю. Г., Лапшин, В. Ф., Уманець, Т. Р., Задорожна, Т. Д., Пустовалова, О. І., & Наконечна, А. А. (2015). Маркери запалення та апоптозу клітин індукованого мокротиння у дітей з бронхіальною астмою та рецидивуючим бронхітом. *Журнал Національної академії медичних наук України* 21 (1), 108-114.
5. Антипкін, Ю. Г., Чумаченко, Н. Г., Уманец, Т. Р., & Лапшин, В. Ф. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педиатрія*, 1, 95-99.
6. Балаболкин, И. И., Булгакова, В. А., Смирнов, И. Е., Ксензова, Л. Д., & Ларькова, И. А. (2014). Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 93(3), 92-100.
7. Банадига Н.В., Волошин С.Б. (2017). Клініко-генетичні паралелі перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, 4(84), 72-77.

8. Банадига, Н. В., & Волошин, С. Б. (2016). Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, 2, 100-104.
9. Банадига, Н. В., & Волошин, С. Б. (2016). Роль фенотипових та генотипових ознак у перебігу бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*, 4, 62-66.
10. Беловол, А. Н., & Князькова, И. И. (2015). От метаболизма железа—к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. *Ліки України*, 4, 46–51. <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/11697>
11. Беш Л. В. (2013). Особливості перебігу і лікування бронхіальної астми у підлітків. *ICON (International Consensus on Pediatric Asthma)*, 4, 8-9.
12. Беш Л. В. (2014). Нове в діагностиці і терапії бронхіальної астми у дітей: практичний підхід до трактування найсучасніших вітчизняних та міжнародних узгоджувальних документів. *Здоров'я України*, 2, 16-17.
13. Беш Л.В. (2016). Оцінка прихильності пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, до лікування – важлива складова терапевтичного процесу. *Алергія у дитини*. 2, 20-22.
14. Беш Л.В., & Слюзар З.Л. (2019). Аллерген-специфическая иммунотерапия в лечении бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка*, 14 (7), 444-449.
15. Беш О. М. (2015). Аналіз результатів комплексного моніторингу ефективності лікування бронхіальної астми. *Буковинський медичний вісник*, 19,1-73.
16. Глазова, Т. Г., Рывкин, А. И., & Побединская, Н. С. (2012). Морфофункциональное состояние эритроцитов при персистирующем течении бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 91(2).
17. Дворецкий, Л. И. (2014). Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? *Пульмонология*, 2, 5-11.

18. Делягин, В. М., Аракчеева, Е. Е., Уразбагамбетов, А., & Будчанов, Ю. И. (2012). Генетика бронхиальной астмы и атопии. *Медицинский совет*, 5.
19. Дудник В. М., Жмурчук В. М. (2018). Зміни еритроцитарних індексів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання та рівня контролю. *Перинатология и педиатри*, №. 4, 74-77.
20. Дудник В. М., Жмурчук В. М. (2019) Оцінка ризиків і шансів розвитку дефіциту заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, як предикторів тяжкості перебігу і контролю захворювання. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2, 37-42.
21. Дудник В. М., Жмурчук В. М. (2019). Оцінка рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у сироватці крові дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від показників функції зовнішнього дихання. *Український журнал перинатологія і педіатрії*,. 3, 15-19.
22. Дудник В.М., Жмурчук В. М. (2018). Оцінка змін морфометричних показників еритроцитів при бронхіальній астмі у дітей в залежності від тяжкості перебігу захворювання. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2018». Вінниця, 264-266.
23. Дудник В.М., Жмурчук В. М. (2019). Оцінка показників обміну заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня тяжкості захворювання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної XVI «Науково- практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку- 2019» м.Вінниця, 435-436.
24. Дудник В. М., Жмурчук В. М., Хромих К. В. (2019). Обмін заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням. *Сучасна педіатрія. Україна*, 7 (103), 29-32.
25. Дудник В.М., Жмурчук В. М., Шаламай М. О. (2018) Оцінка змін показників залізокомплексу у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від ступеня важкості захворювання. Матеріали XIII Конгресу педіатрів

України. Київ, *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 12 (3), 28.

26. Дудник, В. М., Мороз, Л. В., Заїчко, Н. В., & Куцак, О. В. (2019). Вміст інтерлейкінів-4, 6 та ядерно-транскрипційного фактора NF- κ B у дітей, які хворі на atopічну бронхіальну астму, залежно від поліморфізму Ile50Val гена IL4RA, тяжкості перебігу та рівня контролю захворювання. *Запорізький медичний журнал*, 21, 1(112), 72–77

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

28. Жмурчук В. М. (2019). Клінічні особливості перебігу бронхіальної астми у дітей Вінниччини залежно від віку та рівня контролю захворювання. *Вісник «ВНМУ»*, 2 (23), 300-303.

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

30. Зайков, С. В., Беш, Л. В., Катілов, О. В., & Варицька, Г. О. (2017). Бронхиальная астма у подростков: особенности патогенеза, клиники, диагностики, лечения. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 1, 5-11.

31. Захарова, И. Н., Тарасова, И. С., Мачнева, Е. Б., Лазарева, С. И., & Васильева, Т. М. (2015). Факторы риска дефицита железа у подростков и их влияние на выбор терапии. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 94(4).

32. Захарова, И. Н., Тарасова, И. С., Чернов, В. М., Мачнева, Е. Б., & Васильева, Т. М. (2015). Ретикулоцитарные индексы в диагностике и контроле эффективности лечения железодефицитных состояний у детей. *Педиатрическая фармакология*, 12(6).

33. Зыков, К. А. (2013). Роль фенотипов бронхиальной астмы в клинической практике. *Аллергология и иммунология*, 1, 5-7.
34. Кайдашев, И. П. (2011). Т-клеточная регуляция при атопических заболеваниях. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*, 9-10, 18-21.
35. Клименко В.А., Кожина О.С. (2019) Прогнозування тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. *Журнал "Здоров'я дитини"* том 14, №5, *Здоров'я дитини*, 14 (5), 33–37.
36. Колоскова О. К., Білик Г. А. (2015). Результати кластерного аналізу в прогнозуванні ремоделінгу дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму школярів. *Клінічна та експериментальна патологія*, 14(4).
37. Колоскова, О. К., Білоус, Т. М., & Ортеменка, Є. П. (2014). Діагностичне значення імунологічних маркерів запальної відповіді організму у верифікації бактеріальної природи фебрильних нападів бронхіальної астми в дітей раннього та дошкільного віку. *Актуальна інфектологія*, 3, 4-8.
38. Колоскова, О. К., Тарнавська, С. І., & Лобанова, Т. О. (2017). Особливості запальної відповіді у дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму. *Астма та алергія*, 1, 23-26.
39. Костроміна В.П., Стриж В.О., Матвієнко Ю.О., Речкіна О.О., Ярощук Л.Б., Дорошенкова А.С. (2012). Клініко-імунологічні критерії диференціальної діагностики бронхіальної астми та бронхіту з бронхообструктивним синдромом у дітей. *Астма та алергія*, 3, 24–27.
40. Крючко, Т. О., Вовк, Ю. О., & Ткаченко, О. Я. (2013). Підхід до лікування бронхіальної астми у дітей із обтяженим генетичним анамнезом. *Здоров'я України. Педіатрія*. 4, 41-49.
41. Курбачева, О. М., & Павлова, К. С. (2013). Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Российский аллергологический журнал*, 1, 15-24.

42. Литвинець Л.Я. (2016). Бронхиальная астма у детей: аспекты течения и профилактики. *Современная педиатрия*, 3 (75), 90-93.
43. Литвинець Л.Я., Литвинець-Голутяк У.Є., & Чоп'Як В.В. (2018). Оцінка імунологічних порушень в генезі бронхіальної астми різного ступеня контрольованості у дітей. *Мир медицини и биологии*, 2 (64), 57-61.
44. Майданник, В. Г., Майданник, В. Г., Сміян, О. І., Сміян, А. И., Січненко, П. І., Сичненко, П. И., . & Горбась, В. А. (2017). Бронхіальна астма у дітей. Суми: СумДУ, 243 с. - ISBN 978-966-657-663-0.
45. Марусик У.І. (2016). Особливості клітинної ланки імунної відповіді школярів, хворих на бронхіальну астму раннього початку, залежно від ацетилярного поліморфізму. *Дитячий ліка.*, 1, 55-57.
46. Марусик У.І., Безрукова О.П. (2016). Особливості клітинної ланки імунної відповіді школярів, хворих на бронхіальну астму пізнього початку, залежно від ацетилярного поліморфізму. *Здоровье ребенка*. 2, 79-82
47. Мачнева, Е. Б., Захарова, И. Н., Тарасова, И. С., Чернов, В. М., & Лазарева, С. И. (2015). Среднее содержание гемоглобина в ретикулоцитеточный показатель дефицита железа у подростков. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 94(6).
48. Мельник, К. О. (2014). Механізми розвитку та найбільш вагомі фактори ризику бронхіальної астми у дітей. *Інфекційні хвороби*, 2, 81-85.
49. Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868 " Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей» режим доступу: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131008_0868.html
50. Ненашева, Н. М. (2014). Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*, 2, 2-12
51. Никитин, Е. Н., Никитин, Ю. Е., Шкляев, А. Е., & Александрова, О. В. (2014). Содержание гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией. *Пульмонология*, 2, 5-9.

52. Огнев, В. А. (2015). Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*), 336.
53. Охотнікова, О. М. & Яковлева, Н. Ю., (2017). Генетичні аспекти алергічних захворювань. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2, 61-66
54. Павлов А.Д. Морщакова Е.Ф., (2011). Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 304.
55. Регада, М. С., Регада, М. М., Фурдичко, Л. О., Колішецька, М. А., & Мироненко, С. І. (2012). Бронхіальна астма. *Львів*. 136.
56. Речкіна, О. О., Руденко, С. М., Дорошенкова, А. С., & Кравцова, О. М. (2017). Особенности спирографии у детей с разным уровнем контролируемости бронхиальной астмы. *Современная педиатрия*, 2, 97-101.
57. Румянцев, А. Г., Захарова, И. Н., Чернов, В. М., Тарасова, И. С., Заплатников, А. Л., Коровина, Н. А., ... & Захарова, И. Н. (2015), М.; ГБОУ ДПО РМАПО, 111. ISBN 978-5-7249-2362-0
58. Русова Т.В. (2011). Диагностика железодефицитной анемии у детей. *Земский врач*, 5, 13-16.
59. Сашенков С. Л. Алачева Л. В. (2014). Оценка реактивности периферического отдела эритрона у детей с воспалительными заболеваниями органов дыхания. *Вестник Тюменского государственного университета*, 6, 123-131.
60. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р. (2011). Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы. *Медицинские новости*, 5, 18–19.
61. Стриж, В. О. (2016). Визначення ризику середньотяжкої та тяжкої бронхіальної астми у дітей. *Перинатологія і педиатрія*, 2, 112-115.
62. Толох, О. С . (2015). Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики. *Клінічна імунологія.Алергологія.Інфектологія*, 7 (86), 17-26.

63. Уманець, Т. Р., & Лапшин, В. Ф. (2013). Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей. *Здоров'я України. Тематичний номер*, 12-13.
64. Федорців О. Є., Васильєва Н. А., Волошин С. Б. (2014). Функція зовнішнього дихання у дітей з бронхіальною астмою. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 21-23.
65. Фещенко, Ю. І. (2016). Структурно-функціональні зміни еритроцитів крові у хворих на бронхіальну астму на фоні стандартного базового лікування при тривалому динамічному спостереженні. *Астма та алергія*, 1, 14-20.
66. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. (2010). Основы регуляции обмена железа. *Клин. онкогематол*, 3, 278–283.
67. Чернишова, О. Є. (2016). Диференційований підхід до лікування й вторинної профілактики бронхіальної астми на тлі персистуючих інфекцій у дітей. *Здоровье ребенка*, 8, 26-34.
68. Чернышева, О. Е. (2014). Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях. *Здоровье ребенка*, 7 (58), 80-84.
69. Чернышева, О. Е. (2014). Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Здоровье ребенка*, 5 (56), 84-89.
70. Чумаченко, Н. Г. (2016). Клініко-анамнестичні особливості бронхіальної астми у дітей з екологічно несприятливого регіону. *Перинатология и педиатрия*, 3, 98.
71. Чумаченко, Н. Г. (2016). Роль екологічних та генетичних чинників у формуванні бронхіальної астми в дітей (огляд літератури). *Перинатология и педиатрия*, 3, 127.
72. Щербатюк, Н. Ю., Горішний, І. М., & Горішний, М. І. (2018). Мембранодеструктивні процеси та система антиокиснювального захисту при залізодефіцитній анемії в дітей (огляд літератури). *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 32-35.

73. Ярощук, Л. Б. (2015). Можливості прогнозування та фактори ризику тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей. *Астма та алергія*, 2, 47-52.
74. Яшина, Л. О. (2018). Бронхіальна астма — актуальна проблема сьогодення. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 19-23.
75. Abdelaziz, A. O., Abd, E. H. A. E. H., Makram, O., El-Aziz, M. O. A., Magdy, M. E. H., & El-Sharkawy, E. (2018). Prevalence and impact of anemia in patients with chronic respiratory diseases. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 67(4), 461.
76. Abdullah, K. (2016). *Non-anemic Iron Deficiency and Health Outcomes in Pre-school Children* (Doctoral dissertation).
77. BCGuidelines.ca (2019). Iron Deficiency – Diagnosis and Management
<https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/iron-deficiency>.
78. Bener, A., Ehlayel, M. S., & Hamid, Q. (2015). The impact of anemia and hemoglobin level as a risk factor for asthma and allergic diseases. *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 29(2), 72.
79. Besh, L. V., & Matsyura, O. I. (2018). Modern aspects of the choice of mucocactive cough therapy in pediatric practice. *CHILDS HEALTH*, 13(6), 565-569.
80. Brigham, E. P., McCormack, M. C., Takemoto, C. M., & Matsui, E. C. (2015). Iron status is associated with asthma and lung function in US women. *PLoS One*, 10(2), e0117545.
81. Chhina, a. S. (2013). *Study of clinical profile of acute lower respiratory tract infection in children aged 2 months to 5 years* (Doctoral dissertation).
82. Cismaru, A., Pop, V. V., Bojan, A., & Burz, C. (2018). Iron deficiency anemia. In *Iron Deficiency Anemia*. IntechOpen.

83. Clyde J. Smith, Michael C. Spaeder, Ronald L. Sorkness & W. Gerald Teague (2019). Disparate diagnostic accuracy of lung function tests as predictors of poor asthma control in children. *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903.2019.1566471
84. David Lo, Lesley Danvers, et al. (2018) Asthma reviews in primary care which include spirometry lead to improved asthma control in children. *European Respiratory Journal*, 52 (62), 54-44; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA5444
85. Dinakar C, Chipps BE, (2017). Aap section on allergy and immunology, aap section on pediatric pulmonology and sleep medicine. Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics*, 139(1) DOI: 10.1542/peds.2016-3438
86. Drury, K. E., Schaeffer, M., & Silverberg, J. I. (2016). Association between atopic disease and anemia in US children. *JAMA pediatrics*, 170(1), 29-34.
87. Dudnyk, V., Zhmurchuk, V. (2019). Comparison of indices of ferrokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma. *Journal of Education, Health and Sport*, 9 (10), 189-196.
88. Dudnyk, V. M., & Kutsak, O. V. (2017). Features prevalence of polymorphism Ile50Val gene IL4RA in patients with bronchial asthma and healthy children school age Vinnichina. *Journal of Education, Health and Sport*, 7(5), 934-943.
89. Eissa, S. A., Mohammad, A. A. E., Ibrahim, S. A. E., Abd-Elgwad, E. R., & Soliman, N. S. A. E. (2016). Iron deficiency anemia as a risk factor in childhood asthma. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 65(4), 733-737.
90. El Sherbeny, M. M., Behairy, O. G., Mohammad, O. I., & Elsayed, A. M. (2016). Serum levels of lead and copper in a group of Egyptian children with bronchial asthma. *Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology (The)*, 14(2), 47-52.

91. Ellwood, P., Asher, M. I., Billo, N. E., Bissell, K., Chiang, C. Y., Ellwood, E. M., ... & Pearce, N. E. (2017). The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *European respiratory journal*, *49*(1), 1601605.
92. Elsayed, W. A., & Essa, E. (2017). Iron deficiency anemia, serum iron in children with bronchial asthma. *Zagazig university medical journal*, *23*(1).
93. Ferrante, G., & La Grutta, S. (2018). The burden of pediatric asthma. *Frontiers in pediatrics*, *6*, 186.
94. Fida, N. M., & Kamfar, H. Z. (2013). Is Iron Deficiency Anemia a Risk Factor in Asthmatic Children? *Journal of King Abdulaziz University*, *20* (1), 3-14.
95. Finberg K.E. (2013). Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr. Opin. Hematol.* *20*, 208–214.
96. Garcia-Casal, M. N., Pasricha, S. R., Martinez, R. X., Lopez-Perez, L., & Peña-Rosas, J. P. (2015). Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*.
97. Ghio, A. J. (2016). Asthma as a disruption in iron homeostasis. *BioMetals*, *29*(5), 751-779.
98. Global Initiative for asthma (GINA) 2011: Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): GINA. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/gina2011ru.pdf>.
99. Global Initiative for asthma (GINA) 2019: Global strategy for asthma management and prevention.: GINA, <https://ginasthma.org/2019>
100. Guyton AC, Hall JA. Effect of hemoglobin to buffer the tissue PO₂. In: Text Book of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia, PA USA:
101. Hale, L. P., Kant, E. P., Greer, P. K., & Foster, W. M. (2012). Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung. *PLoS One*, *7*(9), e45667.

102. Hassan M. Khalil , Sundus M Husain , Maghreb S. Alkhateeb , Jalil I Alezzi (2019). Iron Deficit Anemia As a Risk Factor of Asthma. *Diyala Journal of Medicine*, 17 (2), 174-181.
103. He, M., Ichinose, T., Yoshida, S., Nishikawa, M., Sun, G., & Shibamoto, T. (2019). Role of iron and oxidative stress in the exacerbation of allergic inflammation in murine lungs caused by urban particulate matter < 2.5 µm and desert dust. *Journal of Applied Toxicology*.
104. Holwill, W.U. & Oliveira, D. B. G. (2004). Desferrioxamine modulates chemically induced T helper 2-mediated autoimmunity in the rat. *Clin Exp Immunol*, 135, 194–199
105. Housset, B. (1994). Free radicals and respiratory pathology. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, 188(4), 321-333.
106. Igartua, E. U., Hoffmann, J. J., Izquierdo-Álvarez, S., & Escanero, J. F. (2017). Reticulocyte hemoglobin content (MCHr) in the detection of iron deficiency. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 43, 29-32.
107. Jain, S., Narayan, S., Chandra, J., Sharma, S., Jain, S., & Malhan, P. (2010). Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *The Indian Journal of Pediatrics*, 77(2), 179-183.
108. Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2017). The participation of oxidative stress in the pathogenesis of bronchial asthma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 100-108.
109. Kunitomi, T.I., Hashiguchi, M., Mochizuki, M. (2015). Effect of Common Comparators in Indirect Comparison Analysis of the Effectiveness of Different Inhaled Corticosteroids in the Treatment of Asthma PLoS One. Mar 20; 10(3):e0120836. doi: 10.1371/journal.pone.0120836
110. Low, M., Farrell, A., Biggs, B.-A., & Pasricha, S.-R. (2013). Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 185(17), E791–E802. <http://doi.org/10.1503/cmaj.130628>

111. Maazi, H., Shirinbak, S., Bloksma, N., Nawijn, M. C., & van Oosterhout, A. J. M. (2011). Iron administration reduces airway hyperreactivity and eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *Clinical & Experimental Immunology*, 166(1), 80-86.
112. Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Medical Principles and Practice*, 26(1), 1-9.
113. María, A. Vázquez-López, Encarnación, López-Ruzafa, Francisco, Lendinez-Molinos, María Ortiz-Pérez, Lucía Ruiz-Tudela & Manuel Martín-González (2016) Reference values of serum transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index in healthy children, *Pediatric Hematology and Oncology*, 33:2, 109-120, DOI: 10.3109/08880018.2015.1138007
114. Mohammed, I. A., Diab, S. M., Soliman, D. R., & Shalaby, W. A. (2016). Study of serum YKL-40 in children with bronchial asthma. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 64(1), 26-31.
115. Muñoz, M., Acheson, A. G., Auerbach, M., Besser, M., Habler, O., Kehlet, H., & Richards, T. (2017). International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*, 72(2), 233-247.
116. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention (2020). [Online] <https://www.cdc.gov/ncbddd/>, Page last reviewed: January 29, 2020
117. Neves, J., Haider, T., Gassmann, M., & Muckenthaler, M. U. (2019). Iron Homeostasis in the Lungs—A Balance between Health and Disease. *Pharmaceuticals*, 12(1), 5.
118. Northrop-Clewes, C. A. (2007). The interpretation of indicators of iron status during an acute phase response. WHO/CDC. Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level. Geneva: World Health Organization

119. Nwaru B, Hayes H, Gambling L, Craig LCA, Allan K, Prabhu N et al. (2014), An exploratory study of the associations between maternal iron status in pregnancy and childhood wheeze and atopy. *British Journal of Nutrition* 112, 2018–2027
120. Özdemir, N. (2015). Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 50(1), 11.
121. Papadopoulos, N. G., Arakawa, H., Carlsen, K. H., Custovic, A., Gern, J., Lemanske, R. & Zar, H. (2012). International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*, 67(8), 976-997.
122. Pasricha S.R., Flecknoe-Brown S.C., Allen K.J. et al. (2010). Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med. J. Aust.* 193 (9), 525–532.
123. Pedersen, S. E., Hurd, S. S., Lemanske Jr, R. F., Becker, A., Zar, H. J., Sly, P. D., ... & Bateman, E. D. (2011). Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatric pulmonology*, 46(1), 1-17.
124. Pfeiffer, C. M., & Looker, A. C. (2017). Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1606-1614.
125. Price, D., Fletcher, M., & Van Der Molen, T. (2014). Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ primary care respiratory medicine*, 24, 14009.
126. Ramakrishnan, K., & Borade, A. (2010). Anemia as a risk factor for childhood asthma. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*, 27(2), 51.
127. Ramakrishnan, K., & Harish, P. S. (2006). Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections. *The Indian Journal of Pediatrics*, 73(10), 881-883.

128. Raveendran, A. V., Shiji, P. V., Rajini, P., & Al Qassabi, F. S. (2019). Iron Deficiency Anemia: An Update. *BMH Medical Journal-ISSN 2348-392X*, 6(4), 116-130.
129. Sadek, H. A., & Semenza, G. L. (2019). Editorial overview: Hypoxia. *Current Opinion in Physiology*, 7, iii-v. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.02.002>
130. Saleh, O. N., Ismail, M. M., Hamed, M. H. A., & Bassiony, M. E. (2017). Hemoglobin level and iron profile as risk factors for lower respiratory tract infections among children. *The Egyptian Journal of Haematology*, 42(1), 14.
131. Semenza, G. L. (2014). Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 9, 47-71.
132. Srinivasan, B., Finkelstein, J. L., O'Dell, D., Erickson, D., & Mehta, S. (2019). Rapid diagnostics for point-of-care quantification of soluble transferrin_receptor. *EBioMedicine*, 42, 504-510. doi:10.1016/j.ebiom.2019.03.017
133. Suchdev, P. S., Williams, A. M., Mei, Z., Flores-Ayala, R., Pasricha, S. R., Rogers, L. M., & Namaste, S. M. (2017). Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_6), 1626S-1633S.
134. The Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2018. [Online]. Available at: globalasthmanetwork.org/publications/Global_Asthma_Report_2018.pdf Accessed March 2019.
135. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), (2017): https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
136. Van Vliet, D., Smolinska, A., Jöbssis, Q., Rosias, P. P. R., Muris, J. W. M., Dallinga, J. W., ... & Dompeling, E. (2016). Association between exhaled inflammatory markers and asthma control in children. *Journal of breath research*, 10(1), 016014.

137. Vlašić, Ž., Dodig, S., Čepelak, I., Topić, R. Z., Živčić, J., Nogalo, B., & Turkalj, M. (2009). Iron and ferritin concentrations in exhaled breath condensate of children with asthma. *Journal of Asthma*, 46(1), 81-85.
138. Wang F., He X.Y., Baines K.J. et al. (2011). Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma. *Eur. Respir. J.* (57), 643–648.
139. WHO. (2011). *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, (WHO/NMH/NHD/ MNM/11.2). http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_ru.pdf
140. William C. Anderson, Stanley J. Szefler, (2015). New and future strategies to improve asthma control in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 4 (136), 848-859. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.007>.
141. World Health Organization. (2001). Iron deficiency anemia. assessment, prevention, and control. *A guide for programme managers*, 47-62.
142. World Health Organization. (2011). *Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations* (No. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2). World Health Organization.
143. World Health Organization. (2014). *C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status* (No. WHO/NMH/NHD/EPG/14.7). World Health Organization.
144. World Health Organization. (2014). *Serum transferrin receptor levels for the assessment of iron status and iron deficiency in populations* (No. WHO/NMH/NHD/EPG/14.6). World Health Organization.
145. Yoon, S. H., Kim, D. S., Yu, S. T., Shin, S. R., & Choi, d. (2015). The usefulness of soluble transferrin receptor in the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children. *Korean journal of pediatrics*, 58(1), 15–19. doi:10.3345/kjp.2015.58.1.15Φ

ДОДАТОК А
СПИСОК РОБІТ ЗДОБУВАЧА, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ
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. 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).
6. **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.
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 ІІІ 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.

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

Основні положення за результатами дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Науково-практичні конференції з міжнародною участю, присвячені пам'яті акад. Б. Я. Резніка «Нові медичні технології в педіатрії та сімейній медицині» (Одеса, 2017 р.), форма участі – стендова доповідь.
2. XIV міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2017» (Вінниця, 2017 р.), форма участі – усна доповідь.
3. XVI науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку- 2019» (Вінниця, 2019 р.), форма участі – усна доповідь.
4. Науково-практичній мультидисциплінарній конференції «Досягнення сучасної медицини та фармакології на засадах медичної біохімії» (Вінниця, 2019 р.), форма участі – усна доповідь.
5. XVI Науково-практичні конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку- 2019» (18–19 квітня 2019 р., м.Вінниця.), форма участі – публікація тез.
6. XIII Конгрес педіатрів України (9-11 жовтня 2018 року, Київ), форма участі – публікація тез.
7. Матеріали XV міжнародної наукової конференції студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2018». Вінниця 2018 р., форма участі – публікація тез.
8. III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю присвяченої 25- річчю Національної академії медичних наук України. Харків 2018, форма участі – публікація тез.

ПРОДОВЖЕННЯ ДОДАТКУ Б

9. Збірник тез наукових робіт «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук», (15-16 квітня 2019 р. м. Одеса), форма участі – публікація тез.

Додаток В1



ЗАТВЕРДЖУЮ”

Воронюк А.М.

„24” 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: Dudnyk V., Zhmurchuk V. Comparison of indices of ferokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 10. – С. 189-196
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
Київська міська дитяча клінічна лікарня №2
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:
 - позитивні /кількість спостережень/ 6
 - невизначені /кількість спостережень/ —
 - негативні /кількість спостережень/ —
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції —

Дата „24” „09” 2019Підпис А. Воронюк
/відповідальні за впровадження/

Додаток В2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: 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
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
КЗ „Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДДР”
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:

позитивні /кількість спостережень/	<u>25</u>
невизначені /кількість спостережень/	<u>3</u>
негативні /кількість спостережень/	<u>—</u>
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції немає

Дата „ 28 ” 10. 2019р.

Підпис

/відповідальні за впровадження/

Додаток В3

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

„26”

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: Dudnyk V., Zhmurchuk V. Comparison of indices of ferokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 10. – С. 189-196
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
КП „Дитяча клінічна лікарня №5” м. Київ
5. Результати впровадження даних обстеження дітей: 10
 позитивні /кількість спостережень/ 9
 невизначені /кількість спостережень/ 1
 негативні /кількість спостережень/ —
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції немає.

Дата „26” вересня

Підпис доц. Гішчан Т.В.

/відповідальні за впровадження/

Додаток В4



ЗАТВЕРДЖУЮ

10 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: 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
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
КНП „Ужгородська міська дитяча клінічна лікарня ЗМП“
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:

позитивні /кількість спостережень/	24
невизначені /кількість спостережень/	2
негативні /кількість спостережень/	—
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції немає

Дата „ 12 ” 10.19р.

Підпис [Signature]
/відповідальні за впровадження/

Додаток В5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: Dudnyk V., Zhmurchuk V. Comparison of indices of ferokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 10. – С. 189-196
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
«Тернопільська міська дитяча казенна лікарня»
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:

позитивні /кількість спостережень/	14
невизначені /кількість спостережень/	2
негативні /кількість спостережень/	—
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції немає

Дата „ 15 ” 10. 19р

Підпис _____
/відповідальні за впровадження/

Додаток В6



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: Dudnyk V., Zhmurchuk V. Comparison of indices of ferokinetics, hemopoiesis and IL-6 in children with bronchial asthma //Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Т. 9. – №. 10. – С. 189-196
4. Де і коли впроваджено: 2019 р. *Періодичне впровадження у дітей з астмою в клініці "Д-р Дудник" №35 ПАГ ім. д-ра Дудникавої О.М. Вінниця*
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:

позитивні /кількість спостережень/	<u>30</u>
невизначені /кількість спостережень/	<u>2</u>
негативні /кількість спостережень/	<u>—</u>
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції НАМА

Дата „ 1 ” 10 2019Підпис 

/відповідальні за впровадження/

Додаток В7



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: **Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.**
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Джерело інформації: 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

4. Де і коли впроваджено: 2019р.

Львівська державна медична академія імені Данила Галицького

5. Результати впровадженнь даних обстеження дітей:

позитивні/кількість спостережень/ 26

невизначені/кількість спостережень/ 4

негативні/кількість спостережень/ —

6.Ефективність впровадження/підвищення ефективності ранньої діагностики,зниження частоти захворюваності, економічний ефект та ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою.

7. Зауваження, пропозиції немає

Дата «24» 09 2019р.

Підпис Людмила О.А. Корс
(відповідальні за впровадження)

Додаток В8



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Визначення рівня залізовмісних білків та їх рецепторів у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості та рівня контролю захворювання.
2. Ким запропоновано, адреса виконавця: Вінницький національний медичний університет, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
3. Джерело інформації: 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
4. Де і коли впроваджено: 2019 р.
КМІТ „Міська клінічна лікарня м. Львова“
5. Результати впровадження даних обстеження дітей:

позитивні /кількість спостережень/	12
невизначені /кількість спостережень/	—
негативні /кількість спостережень/	—
6. Ефективність впровадження /підвищення ефективності ранньої діагностики, зниження частоти захворюваності, економічний ефект, ін.: даний спосіб підвищує ефективність діагностики дефіциту заліза у пацієнтів із бронхіальною астмою
7. Зауваження, пропозиції *рекомендуємо до впровадження*

Дата „30” вересня 2019

Підпис



/відповідальні за впровадження/