

УДК 616.233-008.41:616-008.64

*В.М. Дудник, В.М. Жмурчук, К.В. Хромих*

## Обмін заліза у дітей, хворих на бронхіальну астму, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.7(103):29-32; doi 10.15574/SP.2019.103.29

For citation: Dudnyk VM, Zhmurchuk VM, Khromykh KV. (2019). Iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(103): 29-32. doi 10.15574/SP.2019.103.29

Залізо відіграє значну роль у патогенезі бронхіальної астми (БА). Залізовмісні білки (феропротейни) безпосередньо задіяні у процесах транспортування та обміну кисню та вуглекислого газу (гемоглобін, міоглобін), забезпечують транспорт і депонування заліза (феритин, трансферин, гемосидерин, сидерохроми).

**Мета:** визначити зміни показників обміну заліза у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням.

**Матеріали і методи.** Обстежено 144 дитини, хворі на БА, віком від 6 до 17 років. Проводилося визначення показників заліза, загальної та латентної залізо-зв'язувальної здатності сироватки крові, коефіцієнта насичення трансферину, рівня феритину у сироватці крові. Розраховували індекс sTfR/log феритину. Визначали вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) у сироватці крові.

**Результати.** У дітей, хворих на БА, виявлено достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки на 6,52% за наявності латентного дефіциту заліза та на 6,38% — дефіциту заліза порівняно із здоровими дітьми. Залежно від рівня індексу sTfR/log феритину та ступеня важкості захворювання встановлено, що у дітей із персистуючим важким перебігом БА латентний дефіцит заліза виявлявся на 16% частіше, ніж у дітей із середньотяжким, та на 25% частіше, ніж у дітей із легким перебігом захворювання.

**Висновки.** У дітей із неконтрольованим перебігом БА латентний дефіцит заліза виявлявся утричі частіше порівняно з дітьми з контрольованим перебігом хвороби, що може свідчити про виснаження тканинних та транспортних форм заліза у дітей із важким перебігом БА та є одним із факторів, що погіршують контроль над захворюванням.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, сироваткове залізо, рецептори.

### Iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control

*V.M. Dudnyk, V.M. Zhmurchuk, K.V. Khromykh*

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Iron plays a significant role in the pathogenesis of bronchial asthma (BA). Iron-containing proteins (ferroproteins) are direct participants in the processes of transport and exchange of oxygen and carbon dioxide (hemoglobin, myoglobin), provide transport and deposition of iron (ferritin, transferrin, hemosiderin, siderochromes).

**The aim of the study.** Determine changes in the parameters of iron metabolism in children with bronchial asthma, depending on the presence or absence of disease control.

**Materials and methods.** In accordance with the goal, we examined 144 children with asthma, aged 6 to 17 years. The definition of iron, total and latent iron binding ability of serum, saturation coefficient of transferrin, and the level of ferritin in serum carried out. The sTfR / log index was calculated using ferritin. The content of soluble receptor-to-transferrin (sTfR) in serum was determined.

**Results.** The conducted research revealed that in the examined children with asthma patients, there was a significant ( $p < 0.01$ ) increase in the total iron binding capacity of the serum in the group with a latent iron deficiency of 6.52% and 6.38% in the deficiency group iron in relation to healthy children. Depending on the level of the sTfR / log index of ferritin and severity of the disease, it has been established that in children with asthma with persistent severe trachea, latent iron deficiency was detected by 16% more often compared with the group of children of middle aged and 25% more often in comparable to a group of children of the lung.

**Conclusions.** In children with uncontrolled BA, latent iron deficiency was found to be three times more frequent than in children with controlled disease. This fact may indicate the depletion of tissue and transport form of iron in children with severe BA, and is the one of factors which exacerbate BA disease.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of a participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

**Key words:** asthma, children, serum iron, receptors.

### Обмен железа у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием

*В.М. Дудник, В.М. Жмурчук, К.В. Хромих*

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

Железо играет значительную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Железосодержащие белки (феропротейны) непосредственно участвуют в процессах транспортировки и обмена кислорода и углекислого газа (гемоглобин, миоглобин), обеспечивают транспорт и депонирование железа (ферритин, трансферин, гемосидерин, сидерохромы).

**Цель:** определить изменения показателей обмена железа у детей, больных БА, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием.

**Материалы и методы.** Обследовано 144 ребенка с БА в возрасте от 6 до 17 лет. Определяли показатели железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови, коэффициента насыщения трансферрина, уровня ферритина в сыворотке крови. Рассчитывали индекс sTfR/log ферритина. Определяли содержание растворимых рецепторов к трансферрину (sTfR) в сыворотке крови.

**Результаты.** У детей с БА выявлено достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение общей железосвязывающей способности сыворотки на 6,52% при наличии латентного дефицита железа и на 6,38% — дефицита железа по сравнению со здоровыми детьми. В зависимости от уровня индекса sTfR/log фер-

ритина і ступені тяжкості захворювання встановлено, що у дітей з персистируючим тяжким теченням БА латентний дефіцит заліза виявлявся на 16% частіше, ніж со среднетяжелым, і на 25% частіше, ніж с легким теченням захворювання.

**Висновки.** У дітей с неконтролируемым теченням БА латентний дефіцит заліза виявлявся в три рази частіше по сравнению с детьми с контролируемым теченням болезни, что может свидетельствовать об истощении тканевых и транспортных форм заліза у дітей с тяжким теченням БА і являється одним из факторов, ухудшающих контроль над захворюванням.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Автори заявляють об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** бронхіальна астма, діти, сывороточное залізо, рецептори.

## Вступ

Залізо відіграє значну роль у патогенезі бронхіальної астми (БА), у тому числі завдяки своєму впливу на регуляцію дихальної функції. З одного боку, залізо сироватки крові сприяє вільнорадикальному окисленню і є потенційно токсичним, послаблює функцію легень та потенціює астму [3,4]. З іншого боку, залізо є складовою клітинних ферментів з дихальною функцією, гемоглобіну і міоглобіну; його дефіцит може погіршити дихальні функції та асоціювати розвиток астми [2]. У деяких дослідженнях описано протиалергічну роль заліза на експериментальних тваринах. Дефіцит заліза ідентифікований як тригер для активації опасистих клітин, пов'язаний з виробленням IL-10 в експерименті на мишах [3]. Маазі Н. та співавт. (2011) виявили, що застосування заліза зменшує гіперреактивність дихальних шляхів та еозинофілію у моделі алергічної астми мишей [9]. У дослідженні Нале та співавт. (2012) було встановлено, що залізо, яке додавалося до дієти, зменшувало важкість алергічного запалення в легенях мишей [6].

Але дефіцит заліза, латентний (виснаження тканинних запасів заліза та транспортних його форм) або виразний — залізодефіцитна анемія (ЗДА), на відміну від більшості інших анемій, може не супроводжуватись зменшенням кількості еритроцитів. Вважається, що анемія є фактором ризику загострення астматичних нападів, оскільки Нb полегшує транспортування кисню та двоокису вуглецю, здійснює інактивацію оксиду азоту, а також відіграє роль буфера [8]. Виявити латентний дефіцит заліза можливо при визначенні рівня сироваткового заліза, загальної та латентної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ), рівня насичення трансферину залізом, феритину, розчинних рецепторів трансферину (РТФ), відношення РТФ до феритину у дітей.

**Метою** дослідження було визначити зміни показників обміну заліза у дітей, хворих на БА, залежно від наявності чи відсутності контролю над захворюванням.

## Матеріал і методи дослідження

Відповідно до поставленої мети було обстежено 144 дитини з БА віком від 6 до 17 років. У якості групи контролю було обстежено 40 практично здорових дітей. Верифікацію діагнозу БА проводили згідно з наказом МОЗ України №868 від 08.10.2013 р. та відповідно до критеріїв Глобальної ініціативи що до бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma, GINA, 2018).

Визначення заліза, ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ сироватки крові проводили колориметричним та розрахунковим методами. Кількість заліза у сироватці крові визначали колориметричним методом за реакцією з ферозином із використанням набору реактивів «Железо» (REF № НР012.01, ТОВ-НВП «Філісіт-Діагностика», Україна) відповідно до інструкції фірми-виробника. Загальну залізов'язувальну здатність визначають після насичення трансферину сироватки іонами  $Fe^{3+}$  за допомогою ферозину. Для насичення трансферину сироватку обробляють надлишковою кількістю іонів  $Fe^{3+}$ , від нез'язаних іонів заліза розчин звільняють за допомогою іонів магнію. Концентрацію заліза в насиченій сироватці визначають за реакцією з ферозином. Латентну залізов'язувальну здатність або ненасичену залізов'язувальну здатність (НЗЗЗ) визначають як різницю між ЗЗЗЗ та рівнем заліза у сироватці крові (ЛЗЗЗ=ЗЗЗЗ-ЗС). Коефіцієнт насичення трансферину (КНТ) визначали за формулою:  $КНТ=(ЗС \times 100 / ЗЗЗЗ)\%$ . Визначення рівня феритину в сироватці крові проводили імуноферментним методом (ELISA) за набором Ferritin (ORGENTEC Diagnostika, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. Розраховували індекс sTfR/log феритину ( $>1,5$  — латентний дефіцит заліза) [7]. Вміст розчинних рецепторів до трансферину (sTfR) у сироватці крові визначали методом ELISA з використанням стандартного набору HumansTfR ELISA (BioVendor, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника.

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні

Таблиця 1

**Рівень сироваткового заліза, ЗЗЗЗ та ЛЗЗЗ у дітей з БА залежно від вмісту заліза у сироватці крові**

Група дітей	Залізо, мкмоль/л	ЗЗЗЗ, мкмоль/л	ЛЗЗЗ, мкмоль/л
Нормальний вміст заліза (n=57)	14,55±0,41	59,81±1,64	45,26±1,59
Латентний дефіцит заліза (n=70)	12,64±0,91*,**	63,01±2,28*	50,36±2,85*
Виразний дефіцит заліза (ЗДА) (n=17)	9,82±0,42*	62,92±1,54*	53,1±1,48*
Здорові діти (n=40)	15,8±0,40	58,9±0,89	43,1±0,77

Примітки: \*p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей; \*\*p<0,01 різниця достовірна по відношенню до групи пацієнтів з виразним дефіцитом заліза.

Таблиця 2

**Рівень насичення трансферину залізом, феритину, розчинні рецептори трансферину (РТФ), відношення РТФ до феритину у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза**

Група дітей	Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	Феритин, мкг/л	Рецептори трансферину, мг/л	Рецептори трансферину/феритин, мг/мг
Обстежені діти, хворі на БА (n=144)	21,56±3,12	26,8±5,24	2,49±1,09	2,19±0,89
– без дефіциту заліза (n=78)	23,59±1,76	27,96±4,14	1,82±0,19	1,48±0,12
– з виразним дефіцитом заліза (n=66)	18,74±2,29*	25,2±6,16	3,44±1,12	3,31±0,97*
Здорові (n=40)	27,1±0,90	23,6±1,69	1,79±0,10	1,28±0,14

Примітка: \*p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей.

з дотриманням положень конвенції ООН про права дитини. Матеріали статті вивчені на засіданні комітету з питань біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова. У результаті проведеної експертизи встановлено, що матеріали дослідження не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Серед обстежених дітей, хворих на БА, за статтю переважали хлопчики – 61,1%. Більшість дітей мали легкий персистуючий перебіг хвороби – 59% хворих, середньоважкий перебіг діагностувався у 31%, а важкий – лише у 10% дітей.

У хворих на БА дітей було виявлено достовірне (p<0,01) підвищення ЗЗЗЗ сироватки

в групі, що мали латентний дефіцит заліза, на 6,52% та в групі з явним дефіцитом заліза по відношенню до здорових дітей – на 6,38%. Крім того, було виявлено підвищення ЛЗЗЗ сироватки в групі дітей, що мали латентний дефіцит заліза, на 14,41% та на 18,83% у групі з явним дефіцитом заліза по відношенню до здорових дітей. Також рівні сироваткового заліза були достовірно вищими (p<0,01) у дітей із латентним дефіцитом заліза на 22,31% по відношенню до дітей з БА та виразним дефіцитом заліза (табл. 1).

Розрахунковий показник залізообміну, такий як коефіцієнт насичення трансферину залізом, був нижчим на 30,8% (p<0,01) у дітей з БА, які мали виразний дефіцит заліза, порівняно з дітьми контрольної групи. Водночас відношення розчинних рецепторів трансферину до феритину у дітей з БА та виразним дефіцитом заліза було в 2,6 рази вищим по відношенню до здорових дітей (табл. 2).

При обстеженні дітей із різним вмістом заліза у сироватці крові було виявлено, що коефіцієнт насичення трансферину залізом у групі

Таблиця 3

**Рівень насичення трансферину залізом, феритину, РТФ, відношення РТФ до феритину у дітей з БА залежно від наявності чи відсутності дефіциту заліза сироватки крові**

Група дітей	Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	Феритин, мкг/л	Рецептори трансферину, мг/л	Рецептори трансферину/феритин, мг/мг
Нормальний вміст заліза (n=57)	24,34±0,83*,**	27,28±3,72**	1,81±0,2**	1,26±0,13**
Латентний дефіцит заліза (n=70)	20,12±1,94*,**	27,28±5,87	2,63±0,77	1,87±0,62
Виразний дефіцит заліза (ЗДА) (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: \*p<0,01 різниця достовірна по відношенню до здорових дітей; \*\*p<0,05 різниця достовірна по відношенню до групи пацієнтів із виразним дефіцитом заліза.

Таблиця 4

**Рівні індексу sTfR /log Феритин у дітей з БА залежно від рівня контролю над захворюванням**

Показники sTfR /log Феритин, мг/мг	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 по відношенню до групи пацієнтів із контрольованою БА.

з виразним дефіцитом заліза нижчий на 42%, у групі з латентним дефіцитом заліза нижчий на 25,7%, у групі з нормальним вмістом заліза нижчий на 10% у дітей, хворих на БА, порівняно із здоровими дітьми. Рівень феритину був на 19,6% нижчим, а РТФ — у 2,5 разу та відношення РТФ до феритину у 2,8 разу були вищими в групі дітей з БА та виразним дефіцитом заліза порівняно із здоровими дітьми ( $p < 0,01$ ). При цьому коефіцієнт насичення трансферину залізом у 1,5 разу та рівень феритину у 1,4 разу були достовірно ( $p < 0,05$ ) вищими, а розчинні рецептори трансферину в 2,5 разу та відношення РТФ до феритину в 2,8 разу нижчими у групах з нормальним вмістом заліза по відношенню до групи із виразним дефіцитом заліза (табл. 3).

Розраховували індекс sTfR/log Феритин. Усіх обстежених дітей поділили на дві групи, залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин (де sTfR/log Феритин > 1,5 — латентний дефіцит заліза). Встановлено, що в групі із неконтрольованим перебігом БА латентний дефіцит заліза зустрічався у 84,78±0,42% випадків, а у дітей із контрольованим перебігом БА — у 27,55±1,62% (табл. 4).

Залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин (де sTfR/log Феритин >1,5 — латентний дефіцит заліза) та ступенів важкості БА встановлено латентний дефіцит заліза у 61,54±0,79% дітей із персистуючим важким перебігом захворювання, у 51,67±0,96% дітей із середньоважким перебігом та у 45,61±1,09% дітей із легким перебігом.

## Висновки

1. Встановлено, що у дітей з БА відбувається достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення ЗЗЗЗ сироватки за латентного та виразного дефіциту заліза (ЗДА) порівняно із здоровими дітьми на 6,52% та 6,38% відповідно.

2. Залежно від рівня індексу sTfR/log Феритин та ступеня важкості БА у дітей із персистуючим важким перебігом виявлявся латентний дефіцит заліза на (16–25)% частіше порівняно з групою із середньоважким та легким перебігом.

3. Латентний дефіцит заліза утричі частіше ( $p < 0,01$ ) виявлявся у дітей з неконтрольованим перебігом порівняно з контрольованим перебігом хвороби, що може свідчити про виснаження тканинних та транспортних форм заліза у дітей із важким перебігом БА та є одним із факторів, що погіршують контроль над захворюванням.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Antypkin YuG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshyn VF. (2016). Analysis of morbidity and prevalence of bronchial asthma among children from different age groups and regions in Ukraine. *Perinatologiya i pediatriya*. 1: 95–99 [Антипкін ЮГ, Чумаченко НГ, Уманец ТР, Лапшин ВФ. (2016). Аналіз захворюваності та поширеності бронхіальної астми в дітей різних вікових груп по регіонах України. *Перинатологія і педіатрія*. 1: 95–99]. doi 10.15574/PP2016.65.95
- Belovol AN, Kniazkova YY. (2015). Ot metabolizmu zheleza — k voprosam farmakologicheskoi korektsiyi ego defitsyta. *Liky Ukrainy*. 4: 46–51 [Беловол АН, Князькова ІІ. (2015). От метаболизма железа — к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. *Лици України*. 4: 46–51].
- Bener A, Ehlayel MS, 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.
- Elsayed WA, Essa E. (2017). Iron deficiency anemia, serum iron in children with bronchial asthma. *Zagazig University Medical Journal*. 23(1).
- Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2018.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2018.pdf).
- Hale LP, Kant EP, Greer PK, Foster WM. (2012). Iron supplementation decreases severity of allergic inflammation in murine lung. *PLoS One*. 7(9): e45667.
- 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.
- Khan Z, Natarajan G, Sallaam S, Bondarenko I, Walters HL, Delius R, Aggarwal S. (2014). Association between anemia and packed cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatric cardiology*. 35(3): 471–478.
- Maazi H, Shirinbak S, Bloksma N, Nawijn MC, van Oosterhout AJM. (2011). Iron administration reduces airway hyperreactivity and eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *Clinical & Experimental Immunology*. 166(1): 80–86.

## Відомості про авторів:

**Дудник Вероніка Михайлівна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432) 570360. <https://orcid.org/0000-0003-2164-8204>

**Жмурчук Василь Миколайович** — асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова. Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. <https://orcid.org/0000-0002-3668-0277>

**Хромих Катерина Вадимівна** — к.мед.н., асистент каф. педіатрії №2 Вінницького НМУ імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел. (0432) 560819. <https://orcid.org/0000-0001-7241-5190>

Стаття надійшла до редакції 12.08.2019 р., прийнята до друку 02.11.2019 р.