

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

РОГОВИК НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 616.37-008.6-056.7-053.2+[577.161+577.17.049]-07-08

**ДІАГНОСТИКА І КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ВМІСТУ
ЖИРОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТІВ
В ОРГАНІЗМІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Коржинський Юрій Степанович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувач кафедри педіатрії і неонатології ФПДО

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Булат Леонід Мойсейович

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України

завідувач кафедри пропедевтики дитячих захворювань та догляду за хворими дітьми

член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Аряєв Микола Леонідович

Одеський національний медичний університет МОЗ України
завідувач кафедри педіатрії №1

Захист відбудеться «__» _____ 2020 р., о __ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6).

Автореферат розісланий «__» _____ 2020 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04,
кандидат медичних наук, доцент

А. І. Попович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Покращення якості та тривалості життя хворого на муковісцидоз (МВ) значною мірою залежить від нутритивного статусу (НС), який порушується через розлади травлення і всмоктування нутрієнтів у кишечнику. Замісна терапія для корекції стеатореї панкреатичними ферментами не забезпечує нормалізації рівнів вітамінів у сироватці крові. С. Bertolaso та співавт. (2014) і S. Collins та співавт. (2016) описали гіповітамінози у пацієнтів з МВ без стеатореї, що свідчить про наявність інших механізмів обміну вітамінів, зокрема, порушень у гепатобіліарній системі.

В організмі хворих на МВ встановлено нестачу цинку, селену, міді та молібдену, проте доцільність, ефективність й оптимальні методи корекції цих дефіцитів залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози і наявності холестазу потребують подальшого вивчення (L. Shamseer та співавт., 2010; S. Sagel та співавт., 2018; E. Monge, M. Fabiola та співавт., 2019).

Вітаміни А і Е, а також цинк і селен входять до складу антиоксидантної системи організму, активують роботу імунної системи й істотно впливають на запальні та канцерогенні процеси. Впродовж останніх років активно вивчається взаємозв'язок між станом здоров'я дітей і недостатністю або передозуваннями вітамінів і мікроелементів. Зокрема, встановлено, що адекватне забезпечення вітаміном А знижує смертність і захворюваність дітей віком від 6 місяців до 5 років (A. Imdad та співавт., 2017).

Доведено, що призначення високих щоденних доз цинку дітям різного віку є необхідним для зменшення захворюваності на інфекції респіраторного тракту (Z. Lassi та співавт., 2016; E. Mayo-Wilson та співавт., 2014). Водночас, і гіпервітамінози, і гіповітамінози, можуть бути небезпечними для життя людини. Зокрема, встановлено, що лікування високими дозами вітаміну А та Е пов'язане зі збільшенням загальної смертності (E. Abner та співавт., 2011, C. Tidy та співавт., 2015).

Згідно з наказом МОЗ України від 15.07.2016 р. № 723 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі", у пацієнтів із цим захворюванням рекомендоване застосування вітамінів А і Е. Проте, залишається актуальним вивчення ефективності доступних на території України лікарських засобів (ЛЗ), визначення оптимальних термінів контролю вмісту мікронутрієнтів у сироватці крові, а також прогнозування динаміки цих показників залежно від особливостей перебігу хвороби, генотипу і фенотипу пацієнтів, дії чинників навколишнього середовища тощо (Н. Капранов, Н. Каширская, 2014).

Додатково постає нагальна потреба вивчення проблем діагностики та лікування гіповітамінозу вітаміну К у хворих на МВ. Польська дослідниця Р. Krzyzanowska описує його недостатність у 46,2% пацієнтів (2011) і висвітлює у своїх наукових працях про асоціації із певними генотипо-фенотипічними проявами МВ, зокрема із мутацією гену трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ) F508del, ураженням печінки, діабетом, зумовленого МВ (2017).

Невід'ємним фактором в успішному лікуванні хворого, а саме забезпеченості жиророзчинними вітамінами при МВ, є позитивний комплаєнс пацієнта до лікарських призначень. Оскільки, у наукових інформаційних потоках описано

близько 250 факторів, що впливають на ставлення пацієнта до режиму терапії і відповідно виконання призначеного лікування (А. Зіменковський, 2013).

Отже, діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на МВ, а також визначення додаткових особливостей їх генотипу можуть покращити ефективність допомоги для названої категорії пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри педіатрії і неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вплив перинатальної патології та імунopatологічних станів і методів їх корекції на стан здоров'я і якість життя дітей з різних груп ризику» (№ державної реєстрації 0110U002156).

Дана робота є фрагментом комплексної теми, що виконувалася в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»: «Розробка ефективного молекулярно-генетичного підходу до діагностики і прогнозування поширеної спадкової і мультифакторної патології» (№ державної реєстрації 0111U002657), а також у рамках спільного польсько-українського проекту в лабораторії Познанського медичного університету імені Карла Марцинковського (Польща).

Мета. Удосконалити комплекс діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на підвищення ефективності допомоги дітям, хворим на МВ, на підставі вивчення вмісту жиророзчинних вітамінів (А, Е, К) та мікроелементів (Zn, Se) та корекції їх порушень.

Завдання дослідження.

1. Вивчити клініко-параклінічні особливості дітей, хворих на МВ, оцінити рівні ураження дихальної системи, синдромів мальабсорбції, холестазу, хлоридів поту та проаналізувати взаємозв'язки між ними.

2. Дослідити розподіл генотипів ТРБМ та встановити особливості фенотипічних ознак при наявності мутації F508del у хворих з МВ.

3. Дослідити рівні вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей, хворих на МВ, та встановити їхні взаємозалежності.

4. Розробити корекцію схеми терапії та моніторингового спостереження у пацієнтів, хворих на МВ на основі результатів лабораторного дослідження.

5. Оцінити комплаєнтність до різних методів терапії у дітей, хворих на МВ.

Об'єкти дослідження: МВ у дітей віком від 3-х місяців до 18 років.

Предмет дослідження: рівні вітамінів А, Е і К та мікроелементів Zn й Se в сироватці крові хворих на МВ і їхні взаємозв'язки з генетичними, клінічними та параклінічними параметрами.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, молекулярно-генетичні (генТРБМ), бактеріологічні, імуноферментні (фекальна еластаза-1, PIVKA-II), спектрофотометричні (вітаміни А й Е та мікроелементи Zn та Se), інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано нові дані про динаміку вмісту вітамінів А, Е і К, а також мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей з МВ віком від 3-х місяців до 17 років 9 місяців. Встановлено, що у 32 % пацієнтів був зниженим рівень вітамінів А і Е, у 53 % пацієнтів – вітаміну К, у всіх хворих

були зниженими системні концентрації селену. Водночас, у 72 % пацієнтів рівень цинку перевищував норму.

Вперше виявлено вищу частоту цукрового діабету (ЦД) у пацієнтів з мутацією F508del/x (де x - неідентифікована мутація). Такі мутації належать до класу «важких» і відповідно визначають важчий перебіг захворювання, оскільки ЦД виникає вже в ранньому дитячому віці, що зумовлено швидким фіброзом підшлункової залози внаслідок МВ.

Виявлено вірогідні асоціації між порушенням функціонального стану легень (меншою форсованою життєвою ємністю легень (ФЖЄЛ)) та наявністю таких ознак МВ, як білково-енергетична недостатність ($r_s=0,27$; $p=0,003$); легенева гіпертензія ($r_s=-0,19$; $p=0,038$), хронічне носійство *Pseudomonasaeruginosa* ($r_s=-0,22$; $p=0,015$), фіброз печінки ($r_s=-0,28$; $p=0,002$), портальна гіпертензія ($r_s=-0,29$; $p=0,001$) та порушена толерантність до глюкози ($r_s=-0,22$; $p=0,017$). Вперше показано, що хворі діти з низькими показниками НС значно частіше потребували стаціонарного лікування ($r_s=-0,20$; $p=0,008$).

Вперше встановлено вірогідну асоціацію між вмістом селену у сироватці крові та динамікою спірометричних показників у дітей, хворих на МВ ($r_s=0,33$; $p=0,03$).

Вперше встановлено особливості дотримання хворими на МВ дітьми та їхніми батьками лікарських рекомендацій. Зокрема, показано, що ступінь виконання лікарських призначень залежить від місця проживання (село або місто) і тривалості спостереження за хворою дитиною у лікувальному закладі.

Доведено ефективність розроблених схем корекції порушень вмісту вітамінів А і Е в організмі дітей з МВ, на фоні застосування яких зафіксовано позитивний коефіцієнт кореляції між об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) під час повторного вимірювання та фактом призначеною дозою вітаміну ($r_s=0,26$; $p=0,084$).

Встановлено, що на системні рівні та динаміку концентрацій вітамінів А й Е у сироватці крові впливають маса тіла, індекс маси тіла, стать, важкість стану, лабораторні показники (кількість тромбоцитів, ШОЕ, концентрації альбумінів, холестерину, а також активність γ -ГТ, ЛФ й АСТ у сироватці крові та вміст хлоридів у поті), наявність порушеної толерантності до глюкози та ступінь легеневої гіпертензії.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі отриманих даних розроблено схеми корекції дефіциту вітамінів А і Е у дітей, хворих на МВ. Зокрема, визначати рівень вітамінів А й Е у сироватці крові для визначення доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від отриманих результатів. Після завершення курсу вітамінотерапії повторити дослідження вітамінів А й Е у сироватці крові з метою обґрунтування подальшої терапевтичної тактики. Обґрунтовано потребу додаткового призначення вітамінів А і Е за умови зниження відповідних показників нижче вікових норм на тримісячний період з наступним вимірюванням, а також щорічного моніторингу концентрації вітаміну К, мікроелементів Zn і Se у сироватці крові дітей з МВ.

Показано важливість використання персоніфікованого підходу до моніторингу системних концентрацій вітамінів та мікроелементів у дітей з МВ з урахуванням ступеня виконання лікарських призначень (рівня комплаєнсу) батьками пацієнтів із даним захворюванням.

Розроблено та впроваджено опитувальник, використання якого (інтерв'ювання), дозволяє встановити ступінь комплаєнсу батьків хворої дитини щодо різноманітних аспектів профілактики й лікування МВ.

Впровадження результатів роботи у практику. Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну роботу соматичних відділень лікарень і поліклінік таких медичних закладів: КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (ЗУСДМЦ, м. Львів); Львівська обласна клінічна лікарня; Волинське обласне дитяче територіальне медичне об'єднання; Стрийська міська дитяча лікарня; Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр. Наукові розробки за результатами дисертації включені у навчальний процес кафедр ЛНМУ імені Данила Галицького: педіатрії і неонатології ФПДО та клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації (методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта»). Під час виконання дисертаційної роботи отримано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз» і апробовано його серед батьків дітей, хворих на МВ.

Особистий внесок здобувача. На підставі вивчення джерел наукової літератури проаналізовано сучасний стан проблеми. Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено мету, напрями та методологію дослідження. Дисертант самостійно проводила обстеження, лікування та моніторинг хворих на МВ, які увійшли у дослідження. Авторкою розроблена анкета для визначення ступеня виконання лікарських призначень батьками пацієнтів з даною нозологією і встановлено чинники, які на це впливають. Здобувачка провела статистичний аналіз результатів дослідження, сформулювала основні наукові положення та висновки. Науково обґрунтувала практичні рекомендації і підготувала до друку наукові праці.

Апробація результатів. Матеріали роботи доповідалися та були обговорені на XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Судак, 2012), науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатричної практики» (Львів, 2013), двох навчальних майстер-класах (Словаччина, Кошице, 2013; Ужгород, 2014) у рамках проекту «Впровадження новітніх можливостей щодо забезпечення кращого догляду за хворими на муковісцидоз в Закарпатській області» та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» зі симпозіумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих» (Львів, 2017).

Публікації. Результати досліджень опубліковані у 17 наукових працях, із них 2 статті в журналах, що цитуються у базі даних Scopus; 6 – у вітчизняних наукових фахових виданнях; 7 робіт – у матеріалах з'їздів, конгресів і конференцій. За підсумками роботи отримано 1 свідоцтво про авторське право на твір; а також опубліковані методичні рекомендації.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 223 сторінках друкованого тексту (із них основного тексту 186 сторінок). Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 5 розділів

власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та перелік посилань (61 – кирилицею та 149 – латиницею) та 4 додатків. Робота ілюстрована 53 таблицями і 46 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для розв'язання поставлених у роботі завдань нами було обстежено 100 пацієнтів, хворих на МВ, віком від 3-х міс до 17 років 9 міс. Під час виконання дослідження усім хворим надавали амбулаторну або стаціонарну допомогу у Центрі надання медичної допомоги хворим на МВ КНП «ЗУСДМЦ» (м.Львів).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: підтверджений діагноз МВ, вік хворих від народження до 18 років, інформована згода пацієнта та/або його батьків/опікунів на обстеження, невживання препаратів вітамінів А й Е, полівітамінів і мікроелементів за 30 днів до обстеження.

Контрольна група складалася із 25 здорових осіб, віковий розподіл яких не відрізнявся від відповідного розподілу у досліджуваній групі пацієнтів ($D=0,27$; $p=0,09$).

У всіх пацієнтів з МВ оцінювали скарги і вивчали дані анамнезу захворювання, здійснювали клінічний огляд, проводили параклінічні обстеження і консультації спеціалістів планово та залежно від потреб (стоматолог, кардіолог, отоларинголог, ендокринолог). У всіх пацієнтів, які перебували під спостереженням, досліджували гени ТРБМ, а також проводили опитування з використанням спеціально розробленої анкети. Клінічний огляд включав об'єктивне обстеження, визначення маси тіла та зросту пацієнта, оцінку НС; параклінічні дослідження – розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, загальний білок, альбумін, АЛТ, АСТ, γ -ГТ, ЛФ, холестерин, протеїнограма), визначення рівня ФЕ-1, бактеріологічні дослідження мазків з носа, слизової зіву та харкотиння, ЕКГ, Ехо-КГ, спірометрію, ультразвукове дослідження внутрішніх органів, фіброгастродуоденоскопію, рентгенографію ОГК і додаткових пазух носа. Важкість стану пацієнтів оцінювали за стандартизованою шкалою Швахмана-Кульчицького.

Концентрацію хлоридів у поті визначали за допомогою пілокарпінового електрофорезу за методом Гібсона і Кука.

Молекулярно-генетичні дослідження, які включали визначення мутацій гена ТРБМ виконувалися в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України».

Ступінь легеневого ураження визначали за допомогою спірометрії та за даними рентгенографії ОГК згідно зі шкалою Брасфілд.

Визначення НС проводилося шляхом оцінки ваги, зросту та індексу маси тіла (ІМТ) пацієнта із обчисленням та інтерпретацією даних стандартних сигмальних відхилень (SD, z-scores).

Оцінку стану екзокринної функції підшлункової залози здійснювали за активністю ФЕ-1, яку визначаючи за допомогою імуноферментного аналізу з використанням моноклональних антитіл до людської еластази-1 (ScheBo-Tech, Gissen, Germany) в Українсько-німецькому гастроентерологічному центрі (м. Київ).

Рівні вітамінів А (ретинолу ацетату) й Е (альфа-токоферолу ацетату) та селену

у сироватці крові визначали на флуоресцентному спектрофотометрі Hitachi MPF-4, а вміст цинку в крові вимірювали за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометра ААС-115. Концентрації некарбоксільованого протромбіну (PIVKA-II) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Дослідження виконували в Познанському медичному університеті (Польща), використовуючи мишачий моноклональний фрагмент F(ab')₂, специфічний для PIVKA-II (Roche Diagnostic). Для зазначених лабораторних обстежень забирали периферичну венозну крові в об'ємі 5,0 мл.

Обстеження та лікування пацієнтів з МВ здійснювали згідно з рекомендаціями уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Муковісцидоз» (Наказ МОЗ України від 15.07.2016 р. № 723 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при муковісцидозі").

Дітям, в яких результат вимірювання сироваткового вмісту вітаміну А був меншим від вікової норми, призначали 3,44 % олійний розчин вітаміну А, в якому 1 крапля містить 3000 МО ретинолу ацетату, у вікових дозах: 0-6 місяців – 3000 МО (1 крапля); 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі); > 3 років – 9000 МО (3 краплі). Лікувальний курс застосовували протягом 3-ох місяців.

У хворих дітей з результатом вимірювання сироваткового вмісту вітаміну Е меншим від вікової норми застосовували олійний розчин вітаміну Е 10 %, в якому 1 крапля містить 100 мг токоферолу ацетату, або капсули вітаміну Е по 100 або 200 мг. Препарат призначали, якщо результат дослідження вмісту вітаміну Е у крові був нижчим від вікової норми (< 3,6 мкг/мл для дітей до 1 року; < 4,0 мкг/мл для дітей від 4 до 12 років; < 5,0 мкг/мл для дітей старше 12 років), у вікових дозах: 0-12 місяців – 10 мг/кг; 1-4 роки – 100 мг; 4-10 років – 200 мг; > 10 років – 400 мг. Ці дози рекомендували застосовувати протягом трьох місяців.

Ступінь виконання лікарських рекомендацій батьками дітей, хворих на МВ, (комплаєнс до терапії) оцінювали методом інтерв'ювання з використанням анкети, яка включала 31 запитання, за єдиним спеціально розробленим протоколом. Запитання анкети були розподілені на блоки: паспортна частина, фізіотерапія, панкреатичні ферменти, вітаміни та загальні запитання щодо терапії.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики, порівняльного, кореляційного і регресійного аналізів. Результати вимірювань представляли залежно від їх розподілу як середнє $\pm$ стандартне відхилення або медіана [нижній; верхній квартилі]. За умови нормального розподілу результатів вимірювань використовували метод Пірсона (r). В інших випадках застосовували метод рангової кореляції Спірмена (r_s). Подібність розподілів порівнювали за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова. Як показник сили зв'язку між порядковою та номінальною дихотомічною ознакою обчислювали поліхорний коефіцієнт кореляції (φ), а для оцінки асоціації між номінальними ознаками – V-критерій Крамера, точний критерій Фішера або критерій χ^2 . Моделювання зв'язку рівнів і динаміки нутрієнтів з іншими ознаками пацієнтів здійснювали методом цензурованої лінійної регресії. Вплив різних чинників оцінювали за допомогою регресійних моделей з лінійною та логарифмічною функціями зв'язку. Конструювання інтегрованого показника комплаєнсу здійснювали

методом аналізу головних компонент, використовуючи алгоритм нелінійної ітераційної проєкції на латентні структури. Усі результати вважали достовірними, якщо $p < 0,01$ для оцінки результатів анкетування і $p < 0,05$ у всіх інших випадках.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Серед пацієнтів, залучених у дослідження, переважали діти віком 7-15 років (50 – 50 % осіб) і 15-18 років (16 – 16 % осіб). Меншими були частки дітей молодшого і раннього віку – відповідно до 1 року – 8 (8 %) осіб, 1-3 років – 11 (11 %) осіб і 3-7 років – 15 (15 %) осіб.

У пацієнтів до 1 року домінували симптоми ураження респіраторного тракту у 4 (50%) хворих. Серед дітей досліджуваної групи 1-3 роки спостерігалася тенденція до збільшення частоти ураження респіраторного тракту. У цій віковій групі уже з'являються пацієнти уже з ураження гепатобіліарного тракту – 3 (27,3%) дітей. Категорія дітей дошкільного віку характеризувалися появою нової ознаки у вигляді порушення толерантності до глюкози або ЦД пов'язаного з МВ – 3 (20,0%) хворих. У шкільному та підлітковому віці збільшувалася частота пацієнтів з проявами ураження різних органів і систем (табл. 1).

Таблиця 1 – Клінічна картина МВ у дітей різних вікових груп

Клінічна ознака	до 1 року n (%)	1-3 роки n (%)	3-7 років n (%)	7-15 років n (%)	15-18 років n (%)
БОС та ХОБ	2 (25,0)	9 (81,8)	12 (80,0)	49 (98,0)	16 (100,0)
Хронічний гайморит або хронічний риніт або хронічний риносинусит і/або хронічний отит	2 (25,0)	3 (27,3)	4 (26,7)	33 (66,0)	14 (87,5)
Легенева гіпертензія і/або ХЛС	1 (12,5)	-	-	5 (10,0)	3 (18,8)
Вторинна кардіоміопатія	-	2 (18,2)	-	3 (6,0)	-
Холестатичний гепатит, фіброз та цироз печінки	-	3 (27,3)	4 (26,7)	15 (30,0)	12 (75,0)
Порушена толерантність до глюкози та ЦД	-	-	3 (20,0)	17 (34,0)	13 (81,3)
Карієс	-	-	1 (6,7)	5 (10,0)	-

Примітки: БОС – бронхообструктивний синдром; ХОБ – хронічний обструктивний бронхіт; ХЛС – хронічне легеневе серце; ЦД – цукровий діабет; n – кількість обстежених.

Стан пацієнтів з МВ оцінювався за шкалою Швахмана-Кульчицького: 9 (9%) – важкий, 18 (18%) – середньої важкості, 27 (27%) – задовільний, 41 (41%) – хороший, 5 (5%) – відмінний. Важкість стану пацієнтів з МВ визначали дві групи ознак: 1) ХГ, фіброз та цироз печінки; 2) порушена толерантність до глюкози та ЦД пов'язаний з МВ. Поширеність даних ознак у обстежених нами пацієнтів з МВ становить 34 (34%) та 33 (33%) відповідно.

Стан НС дітей хворих на МВ інтерпретувався за класифікацією ВООЗ: 14 (14%)

– дуже виснажений, 6 (6%) – індикатор виснаження, 80 (80%) – норма. Між ІМТ й оцінкою важкості стану хворих встановлено слабку позитивну кореляцію ($\rho=0,196$; $p=0,00909$). Перебіг МВ у пацієнтів з гіршим НС частіше ускладнювали ХОБ ($r_s=-0,21$; $p=0,005$), фіброз печінки ($r_s=-0,17$; $p=0,02$) і портальна гіпертензія ($r_s=-0,21$; $p=0,004$). Діти з низькими його показниками частіше потребували стаціонарного лікування ($r_s=-0,20$; $p=0,008$).

Домінуючим синдромом у 97 (97%) пацієнтів з МВ був БОС. З віком в подальшому це призводило до деформації бронхів та виникнення бронхоектазів – 77 (77 %) дітей.

У всіх вікових групах дітей з МВ домінували дві патогенні бактерії – *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (табл.2).

Таблиця 2 – Колонізації бактеріями респіраторного тракту у дітей з МВ різних вікових груп

Наявність бактеріальної колонізації	до 1 року	1-3 роки	3-7 років	7-15 років	15-18 років
<i>Haemophilus influenzae</i> (n=5)	-	1 (9,1)	2 (13,3)	1 (2,0)	1 (6,3)
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=75)	5 (62,5)	7 (63,6)	11 (73,3)	38 (76,0)	14 (87,5)
MRSA (n=3)	-	-	-	3 (6,0)	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=77)	2 (25,0)	8 (72,7)	10 (66,7)	43 (86,0)	14 (87,5)
<i>Burkholderia Cepacia</i> (n=1)	-	-	-	1 (2,0)	-
<i>Aspergillus spp.</i> (n=4)	-	-	-	1 (2,0)	3 (18,8)

Примітки: n – кількість обстежених.

ОФВ₁ і ФЖЄЛ оцінювали у 72 хворих, із них у 38 (52,8 %) – двічі, а у 7 (9,7 %) – тричі. Отримані показники ФЖЄЛ й ОФВ₁ корелювали з ІМТ (відповідно $r_s=0,27$; $p=0,003$ та $r_s=0,31$; $p=0,0005$), що вказує на тісний взаємозв'язок між НС і функцією дихальної системи у пацієнтів з МВ. Водночас, динаміка зазначених спірометричних показників вірогідно асоціювалась лише із сироватковими концентраціями селену ($r_s=0,33$; $p=0,03$).

Незважаючи на те, що усі учасники дослідження вживали панкреатичні ферменти та препарати урсодезоксихолевої кислоти, з боку системи травлення домінуючим синдромом була мальабсорбція, яка спостерігалася у 75 (75%) пацієнтів, а синдром холестази діагностувався у 34 (34%) хворих.

Стан екзокринної функції підшлункової залози оцінювали за рівнем активності ФЕ-1 у 80 пацієнтів. Нормальну активність ФЕ-1 спостерігали у 8 (10 %) пацієнтів, легкий ступінь панкреатичної недостатності відзначено у 10 (12,5 %) хворих, середній ступінь важкості виявлено у 2 (2,5 %) пацієнтів, а важку недостатність – у 60 (75 %) дітей з МВ. Отже, 90 % пацієнтів мали лабораторно підтверджене порушення зовнішньої секреції підшлункової залози, а у 75 % хворих спостерігалася її ураження важкого ступеня.

У досліджуваної групи пацієнтів ДНК-аналізом гена ТРБМ визначено 17 мутацій, серед них мутація F508del зустрічалася найчастіше і становила 60,5% усіх алелей. Генотипи 100 пацієнтів були розподілені на чотири групи: I – F508del/F508del, II – F508del/інша мутація (крім F508del), III – F508del/x (де x – неідентифікована мутація), IV – x/x (ідентифіковані мутації, проте відмінні від F508del). Встановлено, що до I групи можна було віднести 32 %, до II – 43 %, до III – 14 % і до IV – 11 % хворих. Мутація гена ТРБМ F508del, яка відноситься до групи «важких» мутацій щодо функції підшлункової залози, виявлена у 89 % пацієнтів. Серед 11 дітей із IV групи двоє (18 %) мали цироз печінки, тоді як в усіх інших групах був лише 1 (3 %) випадок цирозу печінки ($p=0,03$). Ті ж двоє пацієнтів із IV групи мали і супутню портальну гіпертензію, а в інших групах були лише 3 випадки портальної гіпертензії (всі у пацієнтів із I групи; $p=0,03$). ЦД частіше траплявся у III групі (29 % пацієнтів), ніж в інших групах (5 % пацієнтів з інших груп; $p=0,03$) (рис.1).

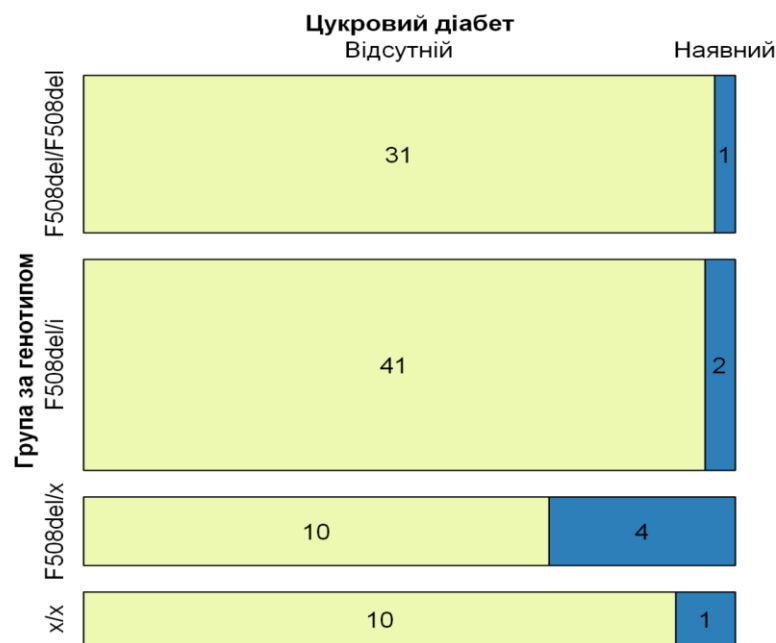


Рисунок 1– Випадки цукрового діабету, зумовленого МВ у різних групах генотипів пацієнтів

Примітки: F508del/i (де i–інша мутація (крім F508del), F508del/x (де x – неідентифікована мутація), IV – x/x (де x – ідентифіковані мутації, проте відмінні від F508del).

У всіх хворих проводилося дослідження хлоридів поту за методом Гібсона-Кука. В середньому по групі їх рівень становив $97,7 \pm 30,0$ мекв/л. Максимальне значення було 140 мекв/л, мінімальне – 20 мекв/л.

Первинно вміст вітаміну А у сироватці крові визначали у 100 осіб. У 41 (41 %) дитини відповідний показник був у межах норми, у 32 (32 %) – нижче норми, а у 27 (27 %) – вище норми. Середній вміст вітаміну А у сироватці крові пацієнтів, хворих на МВ, становив (471 [300; 812]) нг/мл проти (472 [387; 748]) нг/мл у дітей із контрольної групи ($p=0,63$). Встановлено, що сироваткові концентрації вітаміну А у хворих дітей були пов'язані із системними рівнями вітаміну Е ($r_s=0,28$; $p=0,005$) і

тривалістю стаціонарного лікування ($r_s=0,16$; $p=0,032$). Пошук особливостей перебігу захворювання, які би впливали на рівень вітаміну А, виявив лише негативний ефект фіброзу печінки. Відмінність між рівнями вітаміну А у крові дітей з МВ, ускладненим фіброзом печінки та дітей з МВ без цього ускладнення була статистично вірогідною (відповідно (198 [163; 381]) нг/мл проти (539 [334; 812]) нг/мл; $p=0,002$) (рис.2).

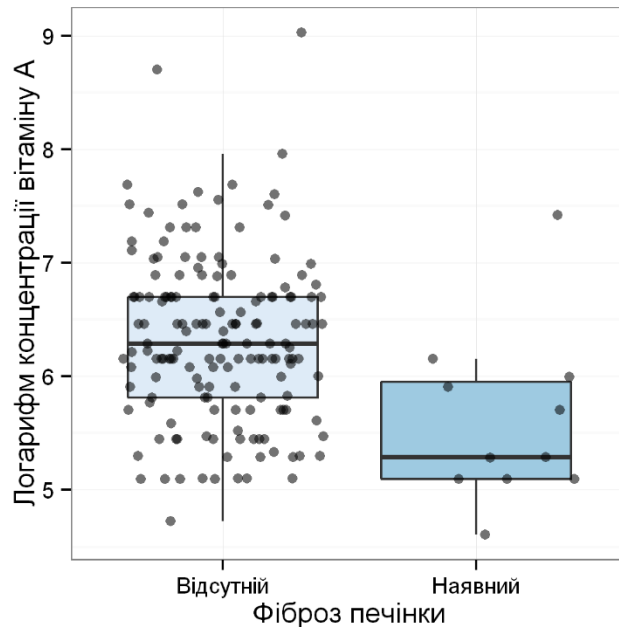


Рисунок 2– Концентрації вітаміну А у сироватці крові дітей хворих на МВ із фіброзом та без фіброзу печінки

У 10 (62,5 %) пацієнтів з початково підвищеним рівнем вітаміну А (> 800 нг/мл) його вміст у сироватці крові в динаміці знижувався. Серед дітей, в яких рівень вітаміну А був у межах норми, самовільне зменшення його концентрацій за підсумками повторного обстеження виявлено у 9 (29,1 %) хворих.

Первинно вміст вітаміну Е у сироватці крові визначали у 100 осіб. У 32 (32 %) дітей вони були нижчими від норми, у 65 (65 %) – у межах норми, а у 3 (3 %) хворих отримано значення вище норми. Середній вміст вітаміну Е у сироватці крові пацієнтів, хворих на МВ, становив (7 [4,9; 8,5]) мкг/мл проти (8,3 [6,8; 11,9]) мкг/мл у дітей із контрольної групи ($p=0,012$). Водночас, системні рівні вітаміну Е не залежали від віку хворих ($r_s=0,062$; $p=0,41$) і наявності ускладнень МВ ($p>0,05$).

Із 42 дітей, які не отримували препаратів вітаміну Е, його рівень у крові 40 (95,2 %) пацієнтів за підсумками повторного вимірювання залишався у межах норми, в 1 (2 %) пацієнта став нижче норми, а ще в одного (2 %) – вище норми.

Водночас, у групі дітей, які не отримували препаратів вітаміну Е, початковий рівень вітаміну Е у сироватці крові (8,2 [6,9; 11,1]) мкг/мл в динаміці знизився до (4,9 [2,0; 8,2]) мкг/мл ($p=0,000011$). Зниження рівня вітаміну Е у дітей, які не отримували препаратів вітаміну Е, найбільшою мірою було пов'язаним з поєднаним ураженням печінки у вигляді цирозу та фіброзу ($r_s=-0,25$; $p=0,11$).

Рівень вітаміну К в організмі є нормальним, якщо концентрація PIVKA-II

менша, ніж 2 нг/мл; якщо відповідний показник перевищує 2 нг/мл, вважається, що в організмі є дефіцит вітаміну К. Первинно рівні PIVKA-II у сироватці крові визначали у 80 дітей віком від 5 міс до 17 років 9 міс. Встановлено, що у 38 (47,5 %) пацієнтів цей показник був нормальним, а у 42 (52,5 %) – підвищеним. Дефіцит вітаміну К найчастіше траплявся у дітей віком 3-7 років – 10 випадків (83 % від загальної кількості обстежених дітей такого віку); у немовлят віком до 1 року таких випадків було 4 (80 %); серед дітей раннього віку (1-3 роки) – 3 випадки (50 %), 7-15 років – 17 випадків (41 %), 15-18 років – 8 (50 %) ($p=0,048$). Вивчення зв'язку між рівнями PIVKA-II й усіма досліджуваними клінічними та параклінічними показниками дозволило виявити статистично значущі кореляції з ОФВ₁ ($r_s=-0,28$; $p=0,03$), захворюваннями вуха, горла і носа ($\chi^2=5,8$; $p=0,03$), а також із важкістю перебігу МВ за шкалою Швахмана-Кульчицького ($r_s=-0,30$; $p=0,009$). Рівень PIVKA-II у хворих на МВ визначали в динаміці у 26 пацієнтів (32,5 %). У 8 (31% від 26) з них відповідний показник збільшився, у 10 (38 %) – зменшився, і ще у 8 (31 %) залишився без змін. Якщо під час першого вимірювання 14 (53,8 %) пацієнтів з підгрупи тих, кому рівень PIVKA-II вимірювали двічі, мали недостатність вітаміну К, а 12 (46,2 %) – норму, то за результатами повторного визначення недостатність спостерігали вже у 15 (57,7 %), а норму – в 11 (42,3 %) пацієнтів. Єдиним чинником, який статистично вірогідно був пов'язаний з динамікою рівня PIVKA-II у хворих на МВ, була стать дитини ($r_s=0,49$; $p=0,02$).

Первинно вміст селену у сироватці крові визначали у 83 дітей. Середня концентрація цього мікроелемента у сироватці крові дітей з МВ становила (25 [17,5; 45,4]) нг/мл. Наявність дефіциту селену встановлено у всіх хворих на МВ. Рівень цього мікроелемента статистично вірогідно корелював з важкістю захворювання за шкалою Швахмана-Кульчицького ($r_s=0,29$; $p=0,003$). Виявлено, що системні концентрації селену залежали від наявності ХОБ (25 [20; 40]) нг/мл у пацієнтів з ХОБ проти (45,2 [30; 50,2]) нг/мл у дітей, які не мали цього ускладнення; $p=0,04$). Таким чином, нижчий вміст селену у сироватці крові був пов'язаний з більшою ймовірністю розвитку ХОБ. У трьох хворих з ХЛС, рівень селену в яких становив відповідно 15, 20 та 20 нг/мл, що було статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів без даної патології (відповідно 29 [20; 45,5] нг/мл; $p=0,02$). Повторно вміст селену у сироватці крові визначали у 42 пацієнтів. Відповідний показник у середньому збільшився на (7,2 [-3,5; 15]) нг/мл, що визначало підвищення концентрації селену у сироватці крові у 27 дітей (64 %), відсутність змін у 3 пацієнтів (7 %) та зниження у 12 дітей (29 %). Динаміка системних концентрацій селену у хворих на МВ корелювала зі змінами системних концентрацій вітаміну Е ($r_s=0,29$; $p=0,067$).

Первинно вміст цинку у сироватці крові визначали у 92 дітей. Середня концентрація цього мікроелемента у сироватці крові становила 37,5 [26; 51,6] мкмоль/л. У 4 пацієнтів (4 %) рівень цинку був нижче норми, у 16 (18 %) – у межах норми, а у 72 (78 %) – вище норми. У пацієнтів з МВ, в яких ХБ асоціювався із хронічною колонізацією *Staphylococcus aureus*, вміст цинку в крові був нижчим, ніж у решти пацієнтів ($r=-0,19$; $p=0,007$). У дітей, які потребували тривалішого стаціонарного лікування, концентрації цинку в крові були нижчими ($r=-0,18$; $p=0,017$). Рівень селену у крові був слабо пов'язаний із вмістом цинку ($r_s=-0,16$; $p=0,054$), причому вищі концентрації селену виявляли у пацієнтів з низькими рівнями цинку, і навпаки. За

підсумками повторного визначення вміст цинку у сироватці крові 57 дітей у середньому зменшився на $(9,6 [-23,7; 3,1])$ мкмоль/л. Загалом у 35 дітей (61 %) відповідний показник знизився, у 21 (37 %) – підвищився, а в одного пацієнта (2 %) – не змінився.

Наступним етапом роботи було вивчення результатів модифікації терапії дітей з МВ на основі урахування рівнів вітаміну А і Е. Після додаткового призначення вітаміну А його рівень у сироватці крові підвищився у 19 дітей (82 %), не змінився в одному випадку (4 %) і знизився у 3 дітей (13 %). Водночас, у 15 пацієнтів він нормалізувався, у 5 – так і не досягнув меж норми, а у 3 пацієнтів спостерігали надмірні його концентрації.

Недостатня ефективність додаткового призначення вітаміну А у частини пацієнтів, на нашу думку, могла бути пов'язаною з низьким комплаєнсом ($r_s=0,72$; $p=0,02$). Регресійна модель динаміки вмісту вітаміну А у сироватці крові з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,56$):

$$\Delta \ln(A) = 0,44 - 0,034 \times \text{ACT} + 0,018 \times M - 0,55 \times C + 0,000064 \times D_A + 0,19 \times \text{ШК} - 1,02 \times \text{ЛГ},$$

де АСТ – активність АСТ (ОД/л); М – маса тіла (кг); С – стать («1» - чоловіча стать; «0» - жіноча стать); D_A – доза вітаміну А (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШК – важкість перебігу МВ (бали) за шкалою Швахмана-Кульчицького; ЛГ – легенева гіпертензія («1» - наявна; «0» - відсутня).

Повторно рівень вітаміну Е визначали у 62 пацієнтів. Із них 20 дітям зі зниженими показниками додатково призначали препарати вітаміну Е, що забезпечило підвищення сироваткових концентрацій вітаміну у 15 осіб (75 %). Після завершення лікувального курсу у 2 (10 %) випадках рівні вітаміну Е не змінилися, а у 3 (15 %) дітей – знизилися. У 2 пацієнтів з негативною динамікою вмісту вітаміну Е у сироватці крові, незважаючи на додаткове призначення цього вітаміну протягом 3 місяців, діагностували ЦД, пов'язаний з МВ. Водночас, серед дітей з позитивною динамікою вмісту вітаміну Е у сироватці крові не було жодного хворого із ЦД, пов'язаним з МВ ($r_s=-0,45$; $p=0,028$).

Регресійна модель динаміки вмісту вітаміну Е у сироватці крові з логарифмічною функцією зв'язку (коефіцієнт детермінації $[R^2] = 0,73$):

$$\Delta \ln(E) = -3,25 + 0,011 \times D_E - 0,16 \times \text{ШОЕ} - 0,99 \times \text{ТГ} + 0,13 \times A - 0,014 \times X,$$

де D_E – доза вітаміну Е (МО) у разі його призначення або «0», якщо лікування не призначали; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів (мм/год); ТГ – толерантність до глюкози («1» - порушена; «0» - нормальна); А – вміст альбумінів у сироватці крові (г/л); Х – вміст хлоридів у поті за результатами пілокарпінового тесту (мекв/л).

Наступним етапом роботи була оцінка комплаєнсу батьків дітей, хворих на МВ, щодо різних аспектів терапії.

Встановлено, що низький комплаєнс серед міських жителів траплявся значно рідше, ніж серед жителів сільської місцевості. Крім того, чим довшим був період спостереження, тим менший комплаєнс спостерігався. Водночас, частота пропуску прийомів призначених ЛЗ була статистично значуще пов'язана з віком батьків ($\phi=-0,52$; $p=0,0004$).

Ступінь виконання батьками хворої дитини рекомендацій лікаря також вірогідно корелював із тривалістю спостереження за дитиною у центрі МВ ($r=-0,48$; $p=0,0001$).

Встановлено, що частота виконання фізіотерапевтичних процедур (ФП) корелювала із відповіддю на запитання про причини відмови від вітамінотерапії ($V=0,35$; $p=0,004$): діти, батьки яких забували про прийом вітамінів, набагато частіше пропускали виконання ФП.

Відповіді на запитання «Чи постійно Ви виконуєте призначення лікаря?» корелювали з відповідями на запитання щодо частоти ($\phi=0,67$; $p=0,0001$) і повноти виконання ФП ($\phi=0,79$; $p=0,00002$). 84 % дітей, які ніколи не пропускали прийом ЛЗ, виконували фізіотерапевтичні призначення в достатньому обсязі.

ВИСНОВКИ

Муковісцидоз (МВ) є генетичним, мультиорганим, хронічним та прогресуючим захворюванням з важким перебігом і серйозним прогнозом. За даними неонатального скринінгу у 2013-2014 рр. в Україні МВ виявлявся із частотою 1:8400. Незважаючи на значний прогрес у наданні медичної допомоги дітям з названою нозологією, вона залишається важливою медико-соціальною проблемою через високу вартість лікування та відсутність ефективних методів терапії. На покращення якості та тривалості життя хворих на МВ істотно впливає нутритивний статус, однак проблемними залишаються питання діагностики, моніторингу та корекції його порушень. Тому розробка відповідних лікувально-діагностичних методів і правильна оцінка виконання рекомендацій лікаря батьками дитини з МВ залишаються актуальним і важливим завданням сучасної клінічної педіатрії.

1. Основними синдромами у дітей хворих на МВ є бронхообструктивний синдром (97%), синдром мальабсорбції (75%) та синдром холестази (34%). Важкий та середньо-важкий стан у 27% пацієнтів, оцінений за шкалою Швахмана-Кульчицького, переважно визначається при хронічному обструктивному бронхіті та панкреатичній недостатності підшлункової залози. У 46% дітей з МВ спостерігається різного ступеня білково-енергетична недостатність, низькі показники якої частіше асоціювалися з хронічним обструктивним бронхітом ($r_s=-0,21$; $p=0,005$), фіброзом печінки ($r_s=-0,17$; $p=0,02$) і портальною гіпертензією ($r_s=-0,21$; $p=0,004$). Високий вміст хлоридів поту спостерігається у хворих зі супутнім холестатичним гепатитом ($p=0,211$; $p=0,0382$), з кращими показниками ваги ($p=0,232$; $p=0,0246$), росту ($p=0,247$; $p=0,0165$), віку ($p=0,253$; $p=0,0141$) та вмістом загального білка у крові пацієнтів ($p=0,297$; $p=0,00359$).

2. Мажорна «важка» мутація по відношенню щодо екзокринної функції підшлункової залози гена ТРБМ F508del виявлена у 89% пацієнтів. Порушення ендокринної функції підшлункової залози (зниження толерантності до глюкози, цукровий діабет) і ураження гепато-біліарної системи (ХГ, фіброз та цироз печінки) у хворих з МВ виявлені відповідно у 45,5% та 36,4% пацієнтів, котрі мають мутації, які нам не вдалося ідентифікувати.

3. Динаміка спірометричних показників, зокрема форсованої життєвої ємності легень, у дітей з МВ вірогідно залежала від вмісту селену у сироватці крові ($r_s=0,33$; $p=0,03$) і корелювала з їх кращим нутритивним статусом ($r_s=0,27$;

$p=0,003$). Хворих на МВ з ураженнями гепатобіліарної системи різного ступеня важкості відрізняють достовірно нижчі сироваткові концентрації вітаміну А ($r_s=-0,23$; $p=0,002$), які асоціюються з концентраціями вітаміну Е ($r_s=0,28$; $p=0,005$).

4. У дітей, хворих на МВ, які в комплексі лікувальних заходів додатково не отримують препаратів вітамінів А, Е і К, а також селену, відбувається поступове зниження їх вмісту у сироватці крові. Натомість, сироватковий вміст цинку у 72 % хворих дітей перевищує вікові норми. Додатковий прийом препаратів вітамінів А й Е забезпечує підвищення і (або) нормалізацію системних концентрацій цих вітамінів у більшості дітей з МВ (82,6 [61,2; 95,0]) % для препаратів вітаміну А й (75,0 [50,9; 91,3]) % – для препаратів вітаміну Е).

5. До початку терапії у частини пацієнтів з МВ виявляється гіпервітаміноз А (у 27% випадків) і гіпервітаміноз Е (у 3 випадків). Неефективність додаткового призначення вітамінів (щодо вітаміну А – у 17 %; вітаміну Е – у 25 %) або надмірне зростання їх сироваткових концентрацій (щодо вітаміну А – у 13 %; вітаміну Е – у 5 %) обґрунтовують потребу дослідження відповідних показників до початку і після додаткового призначення вітамінів А й Е.

6. Провісниками позитивної динаміки сироваткових концентрацій вітаміну А є додаткове призначення препаратів вітаміну А ($\beta=0,000064$; $p<0,01$), нижча активність АСТ у сироватці крові ($\beta=-0,034$; $p<0,01$), більша маса тіла ($\beta=0,018$; $p<0,01$), жіноча стать ($\beta=0,55$; $p<0,01$), вища оцінка за шкалою Швахмана-Кульчицького ($\beta=0,19$; $p<0,05$) та відсутність легеневої гіпертензії ($\beta=1,02$; $p=0,06$). Позитивна динаміка сироваткових концентрацій вітаміну Е достовірно залежить від додаткового призначення препаратів вітаміну Е ($\beta=0,011$; $p<0,001$), нижчих значень ШОЕ ($\beta=-0,16$; $p<0,001$), нормальної толерантності до глюкози ($\beta=-0,99$; $p<0,001$), вищого рівня альбумінів у крові ($\beta=0,13$; $p<0,01$) та нижчого вмісту хлоридів у поті ($\beta=-0,014$; $p<0,01$).

7. На баланс рівнів нутрієнтів в організмі дитини з МВ впливає чимало факторів, зокрема генотипово-фенотипові характеристики захворювання, його перебіг, особливості харчування, якість ЛЗ та ступінь виконання лікарських призначень дітьми та батьками хворих дітей. Комплаєнс у свою чергу залежить від багатьох факторів, таких як місцевості (міська, сільська) проживання ($\phi=0,426$, $p=0,01278$), освіти респондентів ($\phi=0,423$, $p=0,00019$) та інших. Різний його рівень у батьків дітей з МВ (середній – 50% осіб та низький – 24%) відображає потребу додаткового консультування щодо доцільності застосування різних методів лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усім дітям, хворим на МВ, потрібно визначати рівень вітамінів А й Е у сироватці крові для визначення доцільності додаткового призначення відповідних вітамінних препаратів залежно від отриманих результатів. Після завершення курсу вітамінотерапії показане повторне дослідження вітамінів А й Е у сироватці крові з метою обґрунтування подальшої терапевтичної тактики.

2. Якщо вміст вітаміну А у сироватці крові є нижче вікової норми, призначати його в розчині внутрішньо дітям віком 0-6 місяців у дозі 3000 МО (1 крапля), 6-36 місяців – 6000 МО (2 краплі), > 3 років – 9000 МО (3 краплі) на добу з наступним визначенням його рівня у сироватці крові через 3 місяці.

3. Якщо вміст вітаміну Е у сироватці крові є нижче вікової норми, призначати його в розчині або в капсульній формі внутрішньо дітям віком 0-12 місяців у дозі 10 мг/кг, 1-4 роки – 100 мг, 4-10 років – 200 мг, > 10 років – 400 мг на добу з наступним визначенням його рівня через 3 місяці.

4. З метою швидкого визначення рівня комплаєнсу до терапії батьків дітей, хворих на МВ, рекомендується використовувати запитання із розробленої анкети (Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір "Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз". – № 66337 - Дата реєстрації 1.07.2016 р.). Позитивні або негативні відповіді на запитання анкети допоможуть визначити рівень комплаєнтності пацієнта і його батьків

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Vitamin K status in young children with cystic fibrosis / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Woś, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // ActaSci. Pol. Technol. Aliment. 2011. Vol. 10. № 3. P. 399-406. *(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).*

2. Niedobor witaminy K u niemowlat chorych na mykowsydoze / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, L. Bober, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Family Medicine and Primary Care Review. 2011. Vol. 13. P. 171-173. *(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).*

3. Роговик Н.В. Метаболізм вітаміну Е при муковісцидозі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2011. Т. 76. №3. С. 25-30. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).*

4. Роговик Н.В., Бобер Л.Й. Роль вітаміну А у хворих на муковісцидоз // Здоров'є ребенка. 2013. Т. 7. № 50. С. 104-106. *(Особистий внесок: аналіз літературних даних, написання та оформлення статті, формулювання висновків).*

5. Рівні вітамінів А і Е та мікроелементів цинку і селену у хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, Ю.С. Коржинський, Л.Й. Бобер, О.В. Лига, О.Т. Девіняк, О.В. Шамлян, А.М. Де Агар Даніель // Педіатрія, акушерство і гінекологія. 2013. Т.6. № 460. С. 28-32. *(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, написання й оформлення статті, збір і аналіз клінічного матеріалу, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків).*

6. Розподіл алельних варіантів гена mERHX у хворих на муковісцидоз гомозигот за мутацією F508del / Н.В. Роговик, Г.В. Віштак, Г.В. Макух, Л.Й. Бобер // Буковинський медичний вісник. 2013. Т. 17. № 4 (68). С. 124-128. *(Особистий внесок: огляд літературних даних, ретроспективний аналіз історій хвороб, статистична обробка отриманих результатів, написання статті).*

7. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення І. / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т.1. №18. С. 58-63. *(Особистий внесок: огляд*

літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).

8. Особливості комплаєнсу в системі лікар-батьки-пацієнт в лікуванні дітей, хворих на муковісцидоз. Повідомлення II (англ.). / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський, Ю. С. Коржинський, Л. Й. Бобер, О. В. Лига, О. Т. Девіняк // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2013. Т. 2. №19. С. 145-153. *(Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).*

9. Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз / Н.В. Роговик, А.Б. Зіменковський, Я.В. Возниця, Л.Й. Бобер // Свідectво про реєстрацію авторського права на науковий твір “Анкета для вимірювання комплаєнсу у батьків дітей, хворих на муковісцидоз”. № 66337. Дата реєстрації 1.07.2016 р. *(Особистий внесок: автор розробила анкету, самотійно проводила опитування та його аналіз).*

10. Методичні рекомендації «Менеджмент лікової поведінки пацієнта» / під заг. ред. д. мед. н., проф. А.Б. Зіменковського. Львів. 2015. 45 с. *(Особистий внесок: огляд літературних даних).*

11. Vitamin K status in young children / P. Krzyzanowska, A. Lisowska, H. Wos, M. Trawinska-Barnicka, B. Lyudmyla, N. Rohovyk, M. Rachel, J. Walkowiak // Journal of Cystic Fibrosis. 2011. Vol. 10. P. S77. *(Особистий внесок: автор проводила лікування і динамічне спостереження за хворими досліджуваної групи, диференційно-діагностичний відбір хворих для проведення обстеження, збір клінічного матеріалу).*

12. Allelic polymorphism of mEPHX gene among cystic fibrosis patients homozygous for the F508del mutation / N.V. Rohovyk, N.V. Vishtak, H.V. Makukh, L.J. Bober, O.V. Lyga // Slovenska CF Konferencia. Abstrakty. (15-16 November 2013, Kosice). Kosice, 2013. P.11-12. *(Особистий внесок: збір матеріалу, аналіз літературних джерел, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів).*

13. Alleles polymorphism of microsomal epoxidehydrolase (mEPHX) as modifier factor in cystic fibrosis / N. Rohovyk, N. Vishtak, H. Makukh, L. Bober, O. Lyha // Journal of Cystic Fibrosis. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S45. *(Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).*

14. Evaluation of parents' compliance in the treatment of cystic fibrosis children / N. Rohovyk, L. Bober, H. Makukh, M. Rohovyk // Journal of Cystic Fibrosis. 2014. Vol. 13. Suppl. 2. P. S117. *(Особистий внесок: збір і аналіз клінічного матеріалу, статистичне опрацювання отриманих результатів, формулювання висновків).*

15. Терапевтичний супровід та моніторинг хворих на муковісцидоз: досвід львівського центру муковісцидозу / Л.Й. Бобер, Я.В. Возниця, Н.В. Роговик, О.В. Лига // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.). Львів. 2015. С.11-13. *(Особистий внесок: терапевтичний супровід пацієнтів, огляд літературних даних).*

16. Роль комплаєнсу при муковісцидозі / Н. В. Роговик, А. Б. Зіменковський,

Ю. С. Коржинський, Л.Й. Бобер, М.В. Роговик, О.Т. Девіняк // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 8-9 жовт. 2015 р.). Львів. 2015. С. 24-25. *(Особистий внесок: огляд літературних даних, створення анкети, статистична обробка отриманих результатів, написання статті, формулювання висновків).*

17. Роговик Н.В. Прогностичні фактори рівнів вітамінів А і Е у дітей з муковісцидозом // Муковісцидоз в Україні: стан та перспективи діагностики, лікування й соціальної адаптації пацієнтів» із симпозиумом «Орфанні захворювання у дітей та дорослих»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 12-14 жовт. 2017 р). Львів. 2017. С.52-53. *(Особистий внесок: збір матеріалу, підбір клінічного матеріалу, статистичний аналіз отриманих результатів, формування висновків).*

АНОТАЦІЯ

Роговик Н.В. Діагностика і корекція порушень вмісту жиророзчинних вітамінів та мікроелементів в організмі дітей, хворих на муковісцидоз. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020 рік.

У роботі вивчено динаміку рівнів вітамінів А, Е і К та мікроелементів цинку й селену в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз (МВ). Оцінено ефективність додаткового призначення вітамінів А й Е хворим дітям з нестачею цих вітамінів. Розроблено регресійні моделі для прогнозування динаміки сироваткових концентрацій вітамінів А і Е. Показано, що у дітей, хворих на МВ, які не отримують препаратів вітамінів А, Е і К, а також селену, відбувається поступове зниження їх вмісту у сироватці крові. Натомість, сироватковий вміст цинку у 72 % хворих дітей перевищує вікові норми. Встановлено, що динаміка спірометричних показників у дітей з МВ вірогідно залежить від вмісту селену ($r_s=0,33$; $p=0,03$) у сироватці крові і корелює з їх кращим нутритивним статусом ($r_s=0,27$; $p=0,003$). Виявлено, що хворі на МВ з ураженням гепатобіліарної системи різного ступеня важкості мають вищий ризик виникнення дефіциту вітамінів А і Е. Показано, що у 24 % батьків дітей, хворих на МВ, ступінь виконання лікарських рекомендацій був низьким, у 50 % – середнім і у 26 % – високим.

Ключові слова: муковісцидоз, нутритивний статус, вітамін А, вітамін Е, PIVKA-II, цинк, селен, ген mEPHX, комплаєнс, діти різного віку.

АННОТАЦИЯ

Роговик Н.В. Диагностика и коррекция нарушений содержания жирорастворимых витаминов и микроэлементов в организме детей, больных муковисцидозом. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2020 год.

В работе изучено уровни витаминов А, Е и К и микроэлементов цинка и селена

в сыворотке крови детей, больных муковисцидозом (МВ), а также выявлены их взаимосвязь и ассоциация с различными факторами риска. Проведены коррекция и анализ дефицита витаминов А и Е.

По результатам ДНК-анализа гена ТРБМ 100 пациентов с МВ, установлено, что «мажорная» мутация гена ТРБМ F508del регистрировалась у 89 % пациентов. 90 % пациентов имели нарушение внешней секреции поджелудочной железы, а у 75 % больных наблюдалось ее поражение тяжелой степени.

Показано, что у детей с МВ, дополнительно не принимающих витаминов и микроэлементов, содержание последних в организме постепенно снижается. В частности, у 30 % пациентов наблюдали недостаточность витаминов А и Е, у 52,5 % – витамина К, 100 % – селена. При этом уровень цинка у 72 % пациентов превышал норму. Эффективность дополнительного назначения витаминов А и Е составила (82,6 [61,2; 95,0]) % и (75,0 [50,9; 91,3]) % соответственно.

Разработаны и описаны регрессионные модели динамики сывороточной концентрации витамина А и Е. Их приемлемые показатели точности (коэффициенты детерминации $R^2 = 0,56$ для прогнозирования динамики сывороточных концентраций витамина А и $R^2 = 0,73$ для прогнозирования динамики сывороточной концентрации витамина Е) позволяют использовать их в клинической практике для определения необходимости дополнительного назначения витаминов А и Е.

В частности, положительную динамику сывороточных концентраций витамина А достоверно определяют дополнительное назначение препаратов витамина А ($p = 0,0098$), сниженная активность АСТ в сыворотке крови ($p = 0,0010$), большая масса тела ($p = 0,0019$), женский пол ($p = 0,0049$), более высокая оценка по шкале Швахмана-Кульчицкого ($p=0,031$) и отсутствие легочной гипертензии ($p=0,06$). Положительная динамика сывороточных концентраций витамина Е достоверно зависит от дополнительного назначения препаратов витамина Е ($p < 0,00001$), низких значений СОЭ ($p = 0,00009$), нормальной толерантности к глюкозе ($p = 0,00058$), высшего уровня альбумина в крови ($p = 0,0023$) и низшего содержания хлоридов в поте ($p = 0,0060$).

Анализ корреляций данных детей, больных МВ, демонстрирует тесную взаимосвязь между содержанием селена в сыворотке крови и динамикой спирометрических показателей. Установлено, что больные МВ с поражением гепатобилиарной системы различной степени тяжести имеют более высокий риск дефицита витаминов А и Е.

Как маркер витамина К, было определено у пациентов PIVKA-II в сыворотке крови. Установлено, что у 38 (47,5%) пациентов этот показатель был нормальным, а в 42 (52,5%) - повышенным. Дефицит витамина К зачастую случался в возрасте 3-7 лет – 83% пациентов. Изучение связи между уровнями PIVKA-II и всеми исследуемыми показателями позволило выявить статистически значимые корреляции с ОФВ1 ($r_s = -0,28$; $p = 0,03$), заболеваниями уха, горла и носа ($\chi^2 = 5,8$; $p = 0,03$), а также с тяжестью течения МВ по шкале Швахмана-Кульчицкого ($r_s = -0,30$; $p = 0,009$).

Выявлено, что 24 % родителей детей, больных МВ, характеризуются низким комплаенсом к врачебным назначениям, 50 % – средним и 26 % – высоким.

С целью быстрого определения уровня комплаенса к терапии родителей детей, больных МВ, целесообразно использовать вопросы из разработанной анкеты с высокой прогностической ценностью.

Предложена коррекция при недостатке витаминов.

Если содержание витамина А в сыворотке крови ниже возрастной нормы, назначать его в растворе внутрь детям 0-6 месяцев в дозе 3000 МЕ (1 капля), 6-36 месяцев – 6000 МЕ (2 капли), > 3 лет – 9000 МЕ (3 капли) в сутки с последующим определением его уровня в сыворотке крови через 3 месяца.

Если содержание витамина Е в сыворотке крови ниже возрастной нормы, назначать его в растворе или в капсульной форме внутренне детям 0-12 месяцев в дозе 10 мг/кг, 1-4 года – 100 мг, 4-10 лет – 200 мг, > 10 лет – 400 мг в сутки с последующим определением его уровня через 3 месяца.

Ключевые слова: муковисцидоз, нутритивный статус, витамин А, витамин Е, PIVKA-II, цинк, селен, комплаенс, дети разного возраста.

SUMMARY

Rohovyk N.V. Diagnostics and correction of impaired fat-soluble vitamins and trace elements content in the body of children with cystic fibrosis. – On the rights of a manuscript.

A thesis for the degree of the Candidate of Medical Science. Specialty 14.01.10 – Pediatrics – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The dynamics of levels of vitamins A, E and K and trace elements of zinc and selenium in the serum of children suffering from cystic fibrosis (CF) were studied. The supplementation effectiveness of vitamins A and E in CF children with a deficiency of these vitamins was evaluated. Regression models have been created for prediction of the dynamics of serum concentrations of vitamins A and E. It has been shown that CF patients who do not receive the supplementation of vitamins A, E, K and selenium, have a gradual decrease in their content in blood serum. On the other hand, the serum zinc content of 72% of sick children exceeds the normal aged ranges.

The dynamics of spirometric parameters in CF children is dependent on the serum selenium content ($r_s=0,33$; $p=0,03$) and correlates with better nutritional status ($r_s=0,27$; $p=0,003$). CF patients with different severe lesion of hepatobiliary system were found to have a higher risk of vitamin A and E deficiency.

The degree of compliance to medical recommendations in parents of CF children was low in 24%, medium in 50% and high in 26% of cases.

Keywords: cystic fibrosis, nutritional status, vitamin A, vitamin E, PIVKA-II, zinc, selenium, compliance, children of different ages.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
БОС	– бронхообструктивний синдром
γ-ГТ	– γ-глутамілтранспептидаза
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛФ	– лужна фосфатаза
МВ	– муковісцидоз
НС	– нутритивний статус
ОГК	– органи грудної клітки
ОФВ ₁	– об'єм форсованого видиху за одну секунду
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ТРБМ	– трансмембранний регуляторний білок муковісцидозу
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЕ-1	– фекальна еластаза-1
ФП	– фізіотерапевтичні процедури
ХОБ	– хронічний обструктивний бронхіт
ХЛС	– хронічне легеневе серце
ХГ	– холестатичний гепатит
ЦД	– цукровий діабет
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
PIVKA-II	– некарбоксілований протромбін

Підписано до друку: 22.05.20 р. Формат 60х90/16.
Гарнітура Times New Roman. Папір офсетний.
Умов. друк. арк. 0,9 Тираж 100 прим.
ЛНМУ ім. Данила Галицького
Підрозділ оперативного друку
вул. Пекарська, 69 м. Львів 79010

