

©Н.В. Банадига, Я.В. Рогальська

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»*

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ. Метою дослідження було вивчити стан системної імунної відповіді у дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією (ЗДА). Обстежено 75 дітей перших трьох років життя, хворих на залізодефіцитну анемію. В якості групи порівняння було відібрано 20 здорових дітей аналогічного віку. У 24 (32 %) пацієнтів діагностовано анемію легкого ступеня, у 21 (28 %) - середнього ступеня, у 18 (24 %) тяжкого ступеня і 12 (16 %) - надтяжкого ступеня. В ході дослідження було встановлено, що в міру прогресування дефіциту заліза та тяжкості анемії дітей поглиблюється нестача інших есенціальних мікроелементів (цинку, міді). Дисмікроелементоз поєднується із вираженим порушенням стану клітинного імунітету та компенсаторним зростанням синтезу антитіл класу Ід А при I-III ступенях ЗДА.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ. Целью исследования было изучить состояние системного иммунного ответа у детей раннего возраста из железодефицитной анемией (ЖДА). Обследовано 75 детей первых трёх лет жизни, больных железодефицитной анемией. В качестве сравнения отобрано 20 здоровых детей аналогического возраста. У 24 (32 %) пациентов диагностировано анемию лёгкой степени, у 21 (28 %) - средней степени, у 18 (24%) - тяжёлой степени и 12 (16 %) - сверхтяжёлой степени. В результате исследования было сделано выводы, что по мере прогрессирования дефицита железа та тяжести анемии у детей усугублялся дефицит других эссенциальных элементов (меди, цинка). Дисмикрэлементоз сочетался с выраженными нарушениями состояния клеточного иммунитета та компенсаторным ростом синтеза антител класса Ід А при I-III степени ЖДА.

CHARACTERISTICS OF IMMUNE REACTIVITY IN CHILDREN WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA OF DIFFERENT DEGREES OF SEVERITY. The aim of the present study was to evaluate the immune response in young children with iron-deficiency anemia (IDA). A total of 75 children aged 0-3 years with IDA were evaluated. The control group consisted of 20 age-matched healthy children. In the study group, 24 (32 %) children were diagnosed with mild anemia, 21 (28 %) - with moderate anemia, 18 (24 %) - with severe anemia, and 12 (16 %) - with very severe anemia. The progression of severity of the iron deficiency and of anemia was found to be associated with deficiency of essential microelements, such as zinc and copper. In I-III degrees of IDA, microelement imbalance was associated with markedly impaired cell-mediated immunity, and with compensatory increase in Іg A synthesis.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, імунна система, цинк, мідь.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, иммунная система, цинк, медь

Keywords: iron-deficiency anemia, immune system, zinc, copper.

ВСТУП. Надзвичайно актуальною проблемою, особливо для педіатрії, залишається вивчення взаємозв'язку між характером харчування і особливостями становлення імунологічної реактивності у дитини [1]. За даними ВООЗ, найпоширенішою причиною імунної недостатності залишається аліментарний дефіцит нутрієнтів. Згідно сучасної класифікації мікроелементів за їх впливом на імунну систему есенціальними є: залізо, йод, мідь, цинк, кобальт, хром, молібден, селен, літій, марганець [2]. Формування імунної системи людини розпочинається ще внутрішньоутробно і залежить від генетичної програми, а також від фізіологічного поступлення імунонутрієнтів. Діти раннього віку викликають особливий інтерес з позицій того, що на цей період припадають 3 критичні періоди функціонального становлення імунної системи, а тому є найбільш вразливими до дисбалансу в надходженні есенціальних елементів [3, 4].

Дефіцит заліза - це не лише проблема країн, що розвиваються, але й економічно розвинутих держав. Залізо являється есенціальним мікроелементом для функціонування людського організму: приймає участь в кровотворенні, тканинному диханні, біосинтезі ДНК, колагену, катехоламінів та стероїдних гормонів, мітозі, проліферації і диференціації клітин, в т.ч. імунних,

регулює функціональну активність Т-лімфоцитів [5, 6]. Більшість досліджень вказують на взаємозв'язок заліза і функцією клітинної ланки імунітету, зміни зі сторони гуморальної ланки імунітету при сидеропенії менш вивчені, хоча бактерицидна функція Ід А забезпечується лише в присутності заліза в достатній кількості [7].

При дисбалансі мікроелементів, зокрема дефіциті цинку, порушується синтез імуноглобулінів. Цинк являється основним і найбільш вивченим мікроелементом, моделюючим імунну відповідь. Він необхідний для диференціювання С04+-клітин, повноцінного фагоцитозу. Доведено, що недостатність цинку веде до порушень в усіх ланках імунної відповіді, супроводжується зниженням рівня Т- і В-лімфоцитів з порушенням їх функції, особливо реакцій сповільненого типу, однак більш виражених змін зазнають Т-залежні реакції. Дефіцит цинку і магнію затримує проліферацію і диференціацію лімфоцитів [8].

Мідь окрім участі в процесах антиоксидантного захисту, володіє протизапальними властивостями, сприяє зв'язуванню токсинів мікроорганізмів, необхідна для синтезу гема, асиміляції заліза із травного каналу і для вивільнення його із депо [9]. Для окислення заліза в тривалентну форму необхідний мідьвмісний ензим, основний антиоксидант крові - церулоплазмін,

Педіатрія

з ним зв'язано 95 % міді плазми. Доведена участь церулоплазміну у здійсненні регуляції клітинного імунітету. Навіть латентний дефіцит заліза та міді, при нормальних ще показниках еритроцитарного ряду, може супроводжуватися зниженням активності каталази, церулоплазміну, пероксидази, цитохромів, сукцинатдегідрогенази та зниження рівня антитілоутворення [10].

Мета дослідження: вивчити стан системної імунної відповіді у дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводилось у умовах педіатричних відділень Тернопільської міської дитячої клінічної лікарні, на базі імунологічної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Обстежено 75 дітей перших трьох років життя, хворих на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Верифікація діагнозу проводилася згідно Протоколу № 9, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 10.01.2005 р. В якості групи порівняння було відібрано 20 дітей аналогічного віку, що отримували харчування, близьке до рекомендованого, мали нормальні показники загального аналізу крові та показники феррокінетики, не страждали на гострі чи хронічні захворювання.

Обстеження включало деталізацію скарг, особливостей анамнезу захворювання та життя і харчового анамнезу. Вхіді об'єктивного дослідження проводилась комплексна оцінка загального стану дитини. Загальноклінічне дослідження доповнювалось визначенням рівня гемоглобіну (HGB, спектрофотометричний метод), кількості еритроцитів (RBC, кондуктометричний метод) та їх морфологічні характеристики (розрахункові показники: середній об'єм еритроцитів - MCV, середній вміст гемоглобіну в еритроциті - MCH, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті - MCHC, ширина розподілу еритроцитів - RDW) визначались за допомогою гематологічного аналізатора. Біохімічне дослідження крові передбачало визначення рівня загального протеїну біуретовим методом, для встановлення рівня сироваткового заліза та загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові застосовано методику з використанням бетофенантроліну; визначення рівня мікроелементів (міді, цинку) в сироватці крові фотометричним методом [11].

Стан імунної реактивності оцінювали за рівнем основних імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini G. [12] та показниками клітинної ланки імунітету за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами барана методом моноклональних антитіл проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ [13].

Статистичний аналіз проведено з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.0. Обробка даних здійснювалась методами варіаційної статистики з визначенням середніх величин і стандартних відхилень. Достовірність різниці порівнюваних значень було оцінено за критерієм χ^2 Гюдента (рівень статистичної значимості $p < 0,05$) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Серед обстежених було: 44 (58,7 %) хлопчика та

31 (41,3 %) дівчинка. Дітей першого року життя було 26 (34,7 %), другого - 24 (32 %) і 26 (34,7 %) третього. У 24 (32 %) пацієнтів діагностовано анемію легкого ступеня, у 21 (28 %) - середнього ступеня, у 18 (24%) тяжкого ступеня і 12 (16 %) - надтяжкого ступеня. Серед хворих із анемією переважали сільські діти - 46 (61,3 %), переважно із тяжким та надтяжким ступенями захворювання. ЗДА, як "випадкова знахідка" була виявлена у 12 (16 %) дітей, які знаходились на стаціонарному лікуванні з приводу інших патологічних станів, причому, в дане число потрапило 2 дітей із тяжкою і 1 дитина із надтяжкою анемією. Звернулись до дільничного педіатра чи сімейного лікаря, що в подальшому дозволило діагностувати анемію у дитини і направити на дообстеження і лікування в стаціонар, в частині випадків - 17 (22,7 %) - батьків змусило гостре респіраторне захворювання дитини і підвищення температури тіла, у 9 (12 %) випадках анемію виявлено при профілактичному проведенні загального дослідження крові на першому році життя, у 10 (13,3 %) випадках - батьки звернули увагу на блідість дитини, а у 25 (33,3 %) випадках - поганий апетит у дитини. Детальний аналіз харчового анамнезу дозволив виявити в переважній більшості випадків грубі порушення кількісного і якісного складу харчового раціону, що свідчило про можливий аліментарний залізодефіцит. У 54 (72 %) дітей, переважно із II-IV ступенями ЗДА, відзначено істотні порушення в харчуванні, що не могло забезпечити основними нутрієнтами, необхідними для гармонійного росту і розвитку дитини. Серед них: короткотривале грудне вигодовування, використання низькоадаптованих замінників материнського молока, раннє вживання цільного коров'ячого молока в великих кількостях, рідке чи практично відсутнє споживання м'яса, фруктів тощо.

В анамнезі життя частих гострих неспецифічних захворювань дихальних шляхів не спостерігалось. У 48 (64 %) пацієнтів відмічались гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), з них: у 24 (32 %) дітей був одноразовий неускладнений епізод ГРЗ на рік, у 9 (12 %) дітей - 2 неускладнені епізоди ГРЗ на рік, у 2 (2,7 %) випадках - 3 ГРЗ на рік, у 9 (12 %) дітей - ГРЗ ускладнені бронхітом, 4 (5,3 %) дитини перенесли пневмонію; 6 (8 %) - хворіли гострим пієлонефритом, у 5 (6,7 %) - в анамнезі перенесли гостру кишкову інфекцію. Причому, серед пацієнтів із тяжкою чи надтяжкою ЗДА дані захворювання зустрічались не часто, що можливо пов'язано із порівняно меншим контактом із збудниками ГРЗ у сільських жителів, які переважно поступали із тяжким чи надтяжким ступенем анемії.

За результатами дослідження периферичної крові виявлено зниження рівня гемоглобіну - до $(42,75 \pm 1,32)$ г/л при IV ступені анемії, зниження еритроцитарних показників: MCV, MCH, MCHC свідчило про гіпохромний її характер; зростання RDW у дітей підтверджувало наявність анізоцитозу. Встановлено достовірне зниження рівня сироваткового заліза аж до $(2,74 \pm 0,21)$ мкмоль/л і зростання загальної залізов'язуючої здатності сироватки крові - до $(87,82 \pm 1,92)$ мкмоль/л - при I ступені ЗДА, що свідчило про причину анемії - залізодефіцит. Водночас, аналізуючи вміст інших важливих імунонотрієнтів виявили, що

вже при I ступені ЗДА спостерігається достовірне зниження вмісту цинку (табл. 1); одночасно намітилася тенденція до зниження вмісту міді у крові, незалежно від тяжкості анемії. Таким чином, істотний дефіцит заліза у обстежених дітей поєднується із зниженням інших імунотропних мікроелементів; що може впливати на становлення імунної резистентності.

Комплексна оцінка імунної відповіді виявила наявну дисімуноглобулінемію та кількісно-якісні порушення показників клітинного імунітету. У пацієнтів із I ступенем ЗДА діагностовано істотне зростання Ід А та Ід М, у поєднанні із зниженим Ід G у крові (табл. 1). Таку ситуацію можна пояснити тим, що у більшості цих хворих була гостра респіраторна або інша патологія, які обумовили гуморальну відповідь за типом ранньої. Надалі, в міру зростання тяжкості анемії ха-

рактерною була рання імунна відповідь з гіперпродукцією Ід М. Викликає інтерес та обставина, що при ЗДА утримувався в межах фізіологічного рівень Ід А, попри суттєвий залізодефіцит; останнє є доказом компенсаторної активації, націленої на протиінфекційний захист. Водночас, стан клітинної ланки імунітету характеризувався істотним зниженням Т-лімфоцитів і порушенням їх окремих субпопуляцій (табл. 2). Аналізуючи вміст різних кластів CD в залежності від глибини ЗДА виявили, що при всіх ступенях суттєво знижувався вміст CD3+, CD16+, CD4+, CD8+ (табл. 2). Очевидним є те, що в умовах низької забезпеченості організму дитини залізом, цинком спотворюються темпи дозрівання та диференціації Т-лімфоцитів, які впливають на активність процесів антитілоутворення.

Таблиця 1. Показники рівня імуноглобулінів, міді та цинку в сироватці крові у дітей, залежно від ступеня тяжкості ЗДА

Показник	Група Контроль (n=20)	I ступінь ЗДА (n=24)	II ступінь ЗДА (n=21)	III ступінь ЗДА (n=18)	IV ступінь ЗДА (n=12)
Ig A, г/л	1,70±0,06	2,03±0,16*	1,95±0,14	2,03±0,11	1,60±0,20
Ig G, г/л	9,73±0,17	7,81±0,60*	7,34±0,45*	7,87±0,26*	6,39±0,43*
Ig M, г/л	1,69±0,11	2,22±0,27	1,92±0,23	2,5±0,27	1,95±0,38
Мідь, мкмоль/л	13,96±0,38	12,28±0,59	10,18±0,56*	13,14±0,79	10,64±1,20*
Цинк, мкмоль/л	14,97±0,50	11,05±0,36*	11,34±0,52*	12,87±0,49	11,26±0,60*

Примітка. * - p<0,001

Таблиця 2. Показники клітинної ланки імунітету у дітей раннього віку при ЗДА

Показник	Група Контроль (n=20)	I ступінь ЗДА (n=24)	II ступінь ЗДА (n=21)	III ступінь ЗДА (n=18)	IV ступінь ЗДА (n=12)
CD3+, %	57,71±1,37	35,86±1,30*	37,20±1,70*	36,50±0,64*	36,67±0,91*
CD22+, %	18,31±0,37	16,31±0,27	16,30±0,55	16,30±0,61	15,67±0,47
CD 16+, %	12,82±0,30	8,21±0,34*	9,10±0,51*	9,50±0,41*	7,33±0,35*
CD4+, %	38,06±0,74	25,07±0,79*	25,50±0,94*	25,70±0,47*	26,33±0,77*
CD8+, %	19,00±0,61	10,76±0,57*	11,30±0,49*	11,44±0,10*	11,50±0,36*

Примітка. * - p<0,001

ВИСНОВКИ. ЗДА у дітей раннього віку супроводжується водночас порушеннями вмісту цинку та міді в крові. Саме останнім притаманна здатність регулювання не лише процесів кровотворення, але й становлення імунологічної резистентності. В міру прогресування дефіциту заліза та тяжкості анемії у дітей поглиблюється нестача інших есенціальних мікроелементів (цинку, міді). Дисмікроелементоз поєднується із вираженим порушенням стану клітинного імунітету (Т-лімфоцитопенія, порушення диференціації субпопуляцій лімфоцитів) та компенсаторним зростанням синтезу антитіл класу Ід А при I-III ступенях ЗДА. Дисбаланс показників системного імунітету зазнає суттєвих змін

при надтяжкому ступені ЗДА, що слід розцінювати як доказ того, що компенсаторна активація захисного синтезу Ід А в умовах залізодефіциту зазнає зриву при спустошеному депонованому та критично низькому вмісту транспортного заліза, що є підґрунтям виникнення імунодефіцитного стану.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Дане дослідження підтверджує необхідність індивідуалізованого підходу до терапії ЗДА, в тому числі, з врахуванням даних імунограми та вмісту у крові есенціальних імунонотрієнтів. При складанні планів оздоровлення та реабілітації хворих із ЗДА слід враховувати високий ризик інфекційної захворюваності у них.

ЛІТЕРАТУРА

1. Щеплягіна Л. А. Микронутриенти для роста и развития ребёнка / Л.А. Щеплягіна // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2008. - №6(87). - С.79-80.
 2. Марушко Ю.В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей / Ю.В. Марушко, О.О. Лісоченко, України //Клін. імунол. Алергол. Інфектол. - 2008. - №2(13). - с. 28-31.

3. Данилюк О. А. Современный подход к укреплению иммунного ответа в раннем детском возрасте. // Лечащий врач. - 2011. - №06. - С. 36-40.
 4. Нетребенко О. К. Иммунонутриенты в питании детей / О.К.Нетребенко, Л.А.Щеплягіна// Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. - 2006. - №2. - С. 61-67.

Педіатрія

5. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Г. Бут // Новости медицины и фармации. - 2008. - N4. - С.13.
6. Ekiz C., Agaoglu L., Karakas Z. et al. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system // *Hematol J.* 2005; 5: 7: 579-83
7. Абатуров А.Е. Микроэлементный баланс и противомикробная защита детей / А.Е.Абатуров // Здоровье ребенка : журнал для педиатров. - 2008. - №1. - С. 47-50.
8. Вологжанин Д.А. Иммуитет и питание. / Вологжанин Д.А., Калинина Н.М., Князев п.С. // Иммунология. - 2005. - Том 6. - С. 3-25.
9. Лобода А. М. Мікроелементні порушення у дітей / А.М.Лобода // ^временная педиатрия. - 2009. - №1(23). - С.89-92.
10. Большова О.В., Пахомова В.Г. Микроэлементы та здоров'я дитини: дефіцит есенціальних мікроелементів у дітей і підлітків (сучасний стан проблеми) // Здоров'я України. (Сдельнікові читання). Тематичний номер. Жовтень 2011. - С. 23-25.
11. Горячковский А.М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / Издательство: Экология, 2005. - 616 ст.
12. Mancini G., Tahey I., Mekelvey E. // *J. immunology.* 1965. - Vol.74. - P. 84-102.
13. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека // Медицинская иммунология. - 1999. - Т.1, №5. - С. 21-43.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. М.: Медиа Сфера, 2002. - 312 с.

Отримано 05.03.2013