

Н.В. Банадига, Я.В. Рогальська, І.О. Рогальський

Вплив залізодефіцитної анемії у дітей на формування системного імунітету

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, Україна

Мета: дослідити функціональний стан імунної системи у дітей раннього віку із залізодефіцитною анемією (ЗДА).

Пацієнти і методи. Обстежено 106 дітей віком до 3 років, у яких діагностована ЗДА. Детально проаналізовані фактори виникнення сидеропенічних станів та ймовірного імунodefіцитного стану. Активність становлення системної імунної відповіді у дітей з анемією відстежували за показниками клітинного (Т-, В-лімфоцити) і гуморального (Ig А,М,С) імунітету.

Результати. У дітей раннього віку із ЗДА виявили достовірне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), CD22+, CD16+, CD4+ та CD8+ порівняно із значеннями контрольної групи, як за наявності інфекційно-запального захворювання, так і за його відсутності. Діагностоване зниження вмісту абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій свідчить певною мірою про зниження як хелперної, так і супресорної активності клітинної ланки імунітету. Щодо вмісту імуноглобулінів у сироватці крові хворих із ЗДА без супутньої гострої інфекційної патології виявили характерну дизімуноглобулінемію, що асоціюється з істотно низьким IgG, нормальними значеннями IgA і IgM. Водночас при ЗДА у поєднанні із гострою респіраторною патологією виявлено істотне зростання рівнів IgA та IgM при зниженому рівні IgG. На користь активації гуморальної відповіді при наявній інфекційній патології свідчить достовірна різниця між вмістом імуноглобулінів А ($p < 0,05$) та М та аналогічними показниками у групі дітей без гострої патології.

Висновки. У дітей раннього віку на фоні ЗДА відмічається достовірне зниження вмісту абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх окремих субпопуляцій, що свідчить про зниження хелперної і супресорної активності імунітету та може слугувати доказом порушення фізіологічних темпів дозрівання і диференціації імунної відповіді. На користь останнього свідчить істотний дефіцит IgG у дітей із ЗДА, незалежно від наявності інфекційної патології, який характеризує пізній імунний старт у хворих на анемію.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, ранній вік, імунітет, діти.

Вступ

Підвищений інтерес клініцистів до проблем дітей перших трьох років життя зумовлений важливістю даного вікового проміжку у становленні функціональних можливостей внутрішніх органів, імунологічної рівноваги у поєднанні з інтенсивними процесами обміну, динамічними і прискореними темпами фізичного та психомоторного розвитку. Загалом це визначає особливу вразливість раннього віку з позицій дестабілізації будь-якої з перерахованих компонент та обумовлює їх взаємозалежність.

Становлення імунологічної рівноваги у дітей — процес динамічний, який залежить від групи факторів (антенатальних, постнатальних, генетичних), серед яких важливу роль відіграють особливості харчування дітей перших років життя, що обумовлюють забезпеченість організму окремими нутрієнтами. Реалізація генетичної програми зі становлення імунної системи залежить від фізіологічного надходження білків, поліненасичених жирних кислот, вітамінів, мікроелементів [1,3,9,13].

За даними ВООЗ, найпоширенішою причиною імунної недостатності є аліментарний дефіцит нутрієнтів [7,12]. Згідно з класифікацією мікроелементів, есенційними для формування і функціонування імунної системи є залізо, мідь, цинк, йод, кобальт, селен, марганець, хром, молібден, літій та ін. [2,5,6]. Нестача основних імунонутриєнтів може призводити до збіднення маси лімфоїдних органів та функціональних порушень в імунній системі [9]. Залізо є одним з основних імунонутриєнтів, есенційним фактором для проліферації, диференціації і функціонування імунних клітин. Оприлюднено дані, що сидеропенія переважно супроводжується змінами у функціонуван-

ні клітинної ланки імунної системи зі зниженням кількості Т-лімфоцитів [11,14]. Ще одним з найважливіших мікроелементів, необхідних для функціонування різних ланок імунної системи, є цинк, з дефіцитом якого пов'язують функціональну недостатність Т-лімфоцитів, порушення фагоцитозу [6,13]. Нераціональне вигодовування, особливо у ранньому віці, може спричинити не лише дефіцит заліза і надалі залізодефіцитну анемію (ЗДА), але й вплинути на обмін інших мікроелементів. Враховуючи комплексний вплив зовнішніх і внутрішніх факторів на становлення імунологічної реактивності, виявлення дизелементозу у дітей на фоні сидеропенії обумовлює підвищений інтерес дослідників до механізмів імуногенезу за умов дефіцитного стану (чи станів) і в розрізі вікових аспектів нарощення функціональних можливостей.

Мета: дослідити функціональний стан імунної системи у дітей раннього віку, у яких діагностовано залізодефіцитну анемію.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 106 дітей віком до трьох років, у яких на першому етапі була діагностована анемія, що надалі, на підставі визначення рівня сироваткового заліза (СЗ), відсотка насичення трансферину, загальної та латентної залізов'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗС та ЛЗЗС), верифікована як ЗДА [4]. Стан імунної системи вивчали шляхом визначення показників клітинного імунітету та вмісту імуноглобулінів у сироватці крові. Стан системного імунітету оцінювали за вмістом Т- і В-лімфоцитів та їх субпопуляцій методом моноклональних анти-тіл до рецепторів CD3+, CD22+, CD4+, CD8+, CD16+[10]

Таблиця 1

Показники ферокінетики у дітей із ЗДА (M±m)

Показник	Контроль (n=21)	Група обстежених із ЗДА			
		I ст. (n=33)	II ст. (n=27)	III ст. (n=28)	IV ст. (n=18)
Гемоглобін, г/л	129,29±1,70	96,45±1,02*	82,42±1,59*	59,85±1,43*	43,86±1,64*
СЗ, мкмоль/л	13,60±0,49	6,43±0,28*	4,79±0,37*	4,38±0,44*	3,24±0,41*
ЗЗЗС, мкмоль/л	57,81±0,86	74,11±1,35*	79,98±1,27*	86,18±2,17*	86,19±2,81*
ЛЗЗС, мкмоль/л	44,20±1,03	67,63±1,50*	75,14±1,28*	81,31±1,72*	82,42±2,42*
% трансферину	23,90±0,98	9,02±0,53*	6,63±0,52*	5,22±0,43*	3,75±0,44*

Примітка: *p<0,001 – достовірність різниці порівняно з контрольною групою.

і рівнем імуноглобулінів (Ig) A, M, G методом радіальної імунодифузії в гелі за G. Mancini [12]. До групи контролю увійшла 21 дитина раннього віку, що знаходилась на адекватному харчуванні, не мала гострої та хронічної патології та з фізіологічними значеннями показників периферичної крові.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Визначали середні показники (M) в групах для параметричних критеріїв та похибку середнього арифметичного (m). Середні показники в групах порівнювали з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при p<0,05. Визначали кореляційну залежність між досліджуваними лабораторними показниками [8].

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених переважали хлопчики (60,4%), діти другого року життя (43,4%); за тяжкістю ЗДА кількість випадків анемії I–III ступенів була приблизно однаковою. Надтяжкий ступінь ЗДА був діагностований у дітей, старших 6-місячного віку: у віці від 6 до 12 місяців – у 4 (3,8%), 12–24 місяців – у 8 (7,5%), 25–36 місяців – у 6 (5,7%) пацієнтів. Зростання глибини анемії супроводжувалося достовірним зниженням СЗ, відсотка насичення трансферину та прогресуючим збільшенням ЗЗЗС і ЛЗЗС (P<0,001) (табл. 1). Окрім того, трансферин і феритин є залізовмісними білками та факторами неспецифічного гуморального захисту; виявлене істотне зниження відсотка насичення трансферину у дітей мотивує дослідження інших критеріїв оцінки стану гуморальної відповіді в умовах сидеропенії.

Поглиблений аналіз кожного окремого випадку виявив комплекс сприятливих факторів та провідних причин виникнення ЗДА. З анамнезу життя вдалось з'ясувати, що 54 (50,9%) хворих народились від I-ої вагітності, 35 (33,0%) – від II-ої, решта (16,1%) – від наступних вагітностей. При цьому у 39,6% випадків спостерігався короткий проміжок між народженням дітей від повторної вагітності, що теж виступає як можливий сприятливий

фактор для виникнення сидеропенічного стану. Несприятливими у формуванні депо заліза у дитини були також патологічний перебіг вагітності (62,3%) та в меншій мірі – патологічні пологи (24,6%). Суттєве значення у порушенні процесів обміну заліза у малюків належить якості та раціональності їх вигодовування. Серед обстежених тривалість грудного вигодовування корелювала із тяжкістю анемії; зокрема у випадку III–IV ступеня діти здебільшого отримували материнське молоко лише у I кварталі першого року життя.

Зі зменшенням тривалості грудного вигодовування зростали частота раннього, переважно нераціонального, штучного вигодовування. Останнє у значній кількості дітей було представлено споживанням тваринного (коров'ячого) молока, об'єм споживання якого в окремих дітей старше 12 місяців перевищував 1,5 літра на добу. Істотні порушення були і у введенні (термін, об'єм, кратність) прикормів, насамперед м'ясного. Так, 63,2% пацієнтів епізодично отримувала м'ясо у віці до одного року, що не відповідає віковим потребам дитини.

Нераціональне вигодовування малюків призвело до дисгармонійного їх розвитку, про що свідчило зниження маси тіла нижче середніх показників (25–75 центилі) у 23,6%, зросту – у 12,2% дітей. Водночас у 15,1% хворих маса тіла перевищувала середні показники та свідчила про незбалансований молочко-круп'яний тип харчування. Загалом у 51 (48,1%) дитини діагностовано дисгармонійний фізичний розвиток, а у 19 (17,9%) – затримку психомоторного розвитку. Це вказує на важливість раціонального харчування у ранньому віці як обов'язкової складової динамічного та гармонійного розвитку дитини, а також на нарощення функціональних резервів внутрішніх органів загалом і системи імунітету зокрема.

Зважаючи на різноплановість результатів дослідження щодо стану імунологічної рівноваги у дітей на тлі залізодефіциту, існує потреба вивчення цих механізмів у дітей раннього віку. Так, оприлюднені дані про переважний вплив вмісту заліза, а також цинку на функціонуван-

Таблиця 2

Показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у дітей із ЗДА (M±m)

Показник	Контроль (n=21)	Діти із ЗДА (n=55)	
		без гострої патології (n=33)	з гострою патологією (n=22)
CD3 ⁺ , %	57,33±1,24	35,82±0,98*	35,45±1,09*
CD22 ⁺ , %	18,14±0,33	15,56±0,46^	16,32±0,58**
CD4 ⁺ , %	37,95±0,65	24,76±0,67*	25,32±0,58*
CD8 ⁺ , %	18,90±0,55	11,28±0,32*	10,91±0,50*
CD16 ⁺ , %	12,71±0,28	8,31±0,38*	7,50±0,49*
Ig A, г/л	1,70±0,07	1,94±0,12^^	2,70±0,17**
Ig M, г/л	1,67±0,09	1,95±0,19	2,03±0,25
Ig G, г/л	9,69±0,15	7,31±0,31*	7,8±10,58**

Примітка: * – p<0,001 порівняно з контролем; ** – p<0,01 порівняно з контролем; ^ – p<0,05 порівняно з контролем; ^^ – p<0,05 порівняно з дітьми з ГРІ.

на клітинної ланки імунної системи, водночас мало дослідженим залишається питання, чи існує залежність між сидеропенічним станом і активністю гуморальної ланки імунітету. Клінічний досвід демонструє певні негативні тенденції — ЗДА легкого ступеня переважно виявляється випадково, при зверненні за медичною допомогою з приводу проявів гострої респіраторної інфекції (ГРІ). Ця закономірність стосується і нашої вибірки дітей, а тому було прийняте рішення дослідити стан системного імунітету в розрізі наявної або відсутньої ГРІ.

Оцінка показників клітинного імунітету виявила достовірне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), CD22+, CD4+ та CD8+, незалежно від клінічної ситуації, порівняно із значеннями контрольної групи (табл. 2). За результатами дослідження у дітей із ЗДА, як за наявності інфекційно-запального захворювання, так і за його відсутності, було виявлено зниження вмісту як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, що свідчить певною мірою про зниження як хелперної, так і супресорної активності клітинної ланки імунітету. Діагностовані зміни показників клітинного імунітету у дітей із ЗДА доводять роль заліза у синтезі та диференціації імунних клітин. Порівняння показників клітинної ланки імунітету залежно від віку та важкості анемії достовірної різниці не виявило, що дає підстави стверджувати про значення фізіологічного рівня заліза для становлення системного імунного захисту.

Аналізуючи вміст імуноглобулінів у сироватці крові хворих із ЗДА без супутньої гострої інфекційної патології, виявили характерну дизімуноглобулінемію, що асоціюється з істотно низьким IgG, нормальними значеннями IgA і IgM (табл. 2). Водночас при ЗДА у поєднанні із ГРІ відстежено істотне зростання рівнів IgA та IgM при зниженому вмісті IgG. На користь активації гуморальної відповіді за наявності ГРІ свідчить достовірні різниці між вмістом імуноглобулінів А ($p < 0,05$) та М та аналогічними

показниками у групі дітей без гострої патології. В окремих випадках рівень сироваткового IgA був підвищений і у пацієнтів без супутньої ГРІ, що може бути обумовлене субклінічним автоімунним процесом, викликаним підвищенням руйнування еритроцитів, яке, на думку деяких дослідників, має місце при ЗДА [5]. Про функціональну напруженість гуморальної відповіді при ЗДА (без ГРІ) свідчить тенденція до зростання вмісту IgA, яка обумовлена низькою спроможністю природних бар'єрів в умовах дефіциту заліза. Останнє слід розглядати як компенсаторний механізм, оскільки у перші роки життя присутній фізіологічний дефіцит секреторного IgA. Оцінка рівня окремих імуноглобулінів у крові залежно від віку дитини підтвердила закономірно низький рівень IgG протягом усього раннього віку, що загалом узгоджується з особливостями антитілоутворення у постнатальному періоді. Залежності вмісту імуноглобулінів від ступеня тяжкості ЗДА не встановлено.

Висновки

У дітей раннього віку на фоні ЗДА відмічається достовірне зниження вмісту абсолютної і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх окремих субпопуляцій, що свідчить про зниження хелперної і супресорної активності імунітету та може слугувати доказом порушення фізіологічних темпів дозрівання і диференціації імунної відповіді. На користь останнього свідчить істотний дефіцит IgG у дітей із ЗДА, незалежно від наявності інфекційної патології, який характеризує пізній імунний старт у хворих на анемію.

Істотні кількісні і якісні порушення показників клітинного імунітету в умовах дефіциту заліза – процеси взаємообумовлені та вирізняють особливості формування системної імунної відповіді, що вимагає врахування глибини імунопатії при формуванні складу і обсягу реабілітаційних заходів у дітей із ЗДА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Банадига Н. В. Сутність диселементозу у дітей із залізодефіцитною анемією / Н. В. Банадига // Совр. педиатрия. — 2013. — № 6. — С. 105—108.
2. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа / Г. Бут // Нов. медицины и фармации. — 2008. — № 4. — С. 13.
3. Вильмс Е. А. Микроэлементозы у детского населения мегаполиса: эпидемиологическая характеристика и возможности профилактики / Е. А. Вильмс, Л. В. Турчанинов, М. С. Турчанинова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2011. — № 1 (90). — С. 96—101.
4. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский. — Экология, 2005. — 616 с.
5. Колина М. Н. Многофакторный анализ причин развития железодефицитных состояний и изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных железодефицитной анемией / М. Н. Колина // Вестн. Новгородского гос. ун-та. — 2000. — № 14. — С. 34—38.
6. Марушко Ю. В. Микроэлементы та стан імунітету в дітей / Ю. В. Марушко // Актуальна інфектол. — 2013. — № 1.
7. Нетребенко О. К. Иммунонутриенты в питании детей / О. К. Нетребенко, Л. А. Щеплягина // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 6. — С. 21—26.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
9. Тарасова И. С. Новые направления в диагностике, лечении и профилактике железодефицитных состояний / И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Совр. педиатрия. — 2012. — № 2 (42). — С. 18—24.
9. Тотолян А. А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / А. А. Тотолян, И. А. Балдуева, Л. И. Бубнова // Мед. иммунол. — 1999. — Т. 1, № 5. — С. 21—43.
10. Andrews N. C. Iron metabolism and related disorders / N. C. Andrews. — Geneva: ChavanesdeBogis, 2002. — P. 1—5.
11. Ibs K.H. Zinc Altered immune function / K.H. Ibs, L. Rink // J. Nutr. — 2003. — P. 133. — P. 1452—1456.
12. Mancini G., Tahey I., Mekelvey E. // J. Immunology. — 1965. — Vol. 74. — P. 84—102.
13. Ponka P. Iron metabolism: Physiology and pathophysiology / P. Ponka // J. Trace Elem. Exp. Med. — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 73—83.

Влияние железодефицитной анемии у детей на формирование системного иммунитета**Н.В. Банадыга, Я.В. Рогальская, И.О. Рогальский**

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, Украина

Цель: исследовать функциональное состояние иммунной системы у детей раннего возраста с железодефицитной анемией (ЖДА).**Пациенты и методы.** Обследовано 106 детей в возрасте до 3 лет, у которых диагностирована ЖДА. Детально проанализированы факторы развития сидеропенических состояний и возможного иммунодефицитного статуса. Активность становления системного иммунного ответа у детей с анемией отслеживали по показателям клеточного (Т-, В-лимфоциты) и гуморального (IgA, M, G) иммунитета.**Результаты.** У детей раннего возраста с ЖДА выявлено достоверное снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+), CD22+, CD16+, CD4+ и CD8+ по сравнению с показателями контрольной группы, как при наличии инфекционно-воспалительного заболевания, так и при его отсутствии. Диагностированное снижение абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций свидетельствует в некоторой мере о снижении как хелперной, так и супрессорной активности клеточного звена иммунитета. Относительно содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови больных с ЖДА без сопутствующей острой инфекционной патологии выявлено характерную дисиммуноглобулинемию, что ассоциируется с существенно низким IgG, нормальными значениями IgA и IgM. В то же время при ЖДА в сочетании с острой респираторной патологией обнаружено существенное повышение уровней IgA и IgM при сниженном уровне IgG. Подтверждением активации гуморального ответа при наличии инфекционной патологии является достоверная разница между уровнем иммуноглобулинов А ($p < 0,05$) и М с аналогичными показателями в группе детей без острой патологии.**Выводы.** У детей раннего возраста на фоне ЖДА отмечается достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и их отдельных субпопуляций, что свидетельствует о снижении хелперной и супрессорной активности иммунитета и может служить доказательством нарушения физиологических темпов созревания и дифференциации иммунного ответа. В пользу последнего свидетельствует дефицит IgG у детей с ЖДА, независимо от наличия инфекционной патологии, характеризующий поздний иммунный старт у больных анемией.**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, ранний возраст, иммунитет, дети.**Influence of iron deficiency anemia on the formation of systemic immunity in children****N.V. Banadyha, Ya.V. Rogalska, I.O. Rogalsky**

SHEI «Ternopil State Medical University by I.Ya.Horbachevsky, Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, Ukraine

Purpose: to evaluate the functional status of the immune system in children of various age with diagnosed iron deficiency anemia.**Patients and methods.** The study involved 106 children under the age of 3 years with diagnosed iron deficiency anemia (IDA). Were analyzed thoroughly factors of development of sideropenic conditions and probable immunodeficient disease. Activity of systemic immune response development in children with anemia was monitored by indexes of cellular (T-, B-lymphocytes) and humoral immunity (Ig A, M, G).**Results.** In young children with IDA was founded significant reduction in the total number of T- lymphocytes (CD3+), CD22+, CD16+, CD4+ and CD8+, compared with values of the control group, both as in the case of presence of an infectious inflammatory disease, and in the case of its absence. Also was diagnosed decreasing of absolute and relative amount of T- lymphocytes and their subpopulations, and that indicated to some extent of reduction of both helper and suppressor activity of cellular immunity. Analysis of immunoglobulins values in the serum of patients with IDA without any concomitant acute infectious disease showed specific dysimmunoglobulinaemia, which was associated with significantly low levels of IgG, IgA, and normal values of Ig M. However, in the case of IDA, combined with acute respiratory disease, was tracked significant increasing in Ig A and Ig M values, with decreased level of IgG. Significant difference between level of immunoglobulin A ($p < 0.05$) and M with the same indexes of the group of children without any acute disease indicates for the activation of the humoral response while presence of infectious pathology.**Conclusions.** In young children with IDA was founded significant reduction in the total number of T- lymphocytes and their subpopulations, and that indicated reduction of both helper and suppressor immunity activity, and can serve as proof of the violation in rates of physiological maturation and differentiation of the immune response. The last one is indicated by significant deficit of Ig G in children with IDA, which shows late immune start in patients with anemia, regardless of existing of some infectious disease or without it.**Key words:** iron deficient anemia, infants, toddlers, immunity, children.**Сведения об авторах:****Банадыга Наталья Васильевна** — д. мед. н., проф., зав. каф. педиатрии Учебно-научного института последипломного образования (УНИПО) Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Горбачевского. Адрес: г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел. 0352526747; эл. адрес: banaduga_natalia@mail.ru**Рогальский Игорь Олегович** — к.мед.н., доц. каф. медицинского права ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Горбачевского МЗ Украины». Адрес: г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел. 0352526747**Рогальская Яна Вячеславовна** — аспирант каф. педиатрии ННИПО Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Горбачевского. Адрес: г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел. 0352526747.

Статья поступила в редакцию 19.03.2014 г.