

МАРУШКО Ю.В.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## МІКРОЕЛЕМЕНТИ ТА СТАН ІМУНІТЕТУ В ДІТЕЙ

### Вступ

В останні роки стає помітним погіршення стану здоров'я дитячого населення [1]. Звертають на себе увагу зменшення кількості дітей I та II груп здоров'я, збільшення кількості дітей, які часто хворіють, ріст поширеності несприятливих фонових станів та захворювань. Так, чітко простежується за останнє десятиріччя ріст поширеності залізодефіцитної анемії (ЗДА) та латентних залізодефіцитних станів (ЛЗД) [2, 8]. Враховуючи поширеність сидеропеній, доцільно акцентувати увагу лікарської спільноти на наявності взаємозв'язку між станом обміну заліза дитини та її імунною системою.

За даними літератури, серед хворих на ЗДА до групи дітей, які часто хворіють, належить 42,4 %, у той час як у контрольній групі таких дітей лише 17 % [11]. За особистими спостереженнями, частота анемії у часто хворіючих дітей коливалась від 9,3 до 20,8 % залежно від наявності в них хронічного тонзиліту.

Несприятливий фон, створений сидеропенічним станом, часто доповнюється наявністю дисбіозу кишечника, незбалансованим харчуванням та білково-енергетичним аліментарним дефіцитом, кожен із яких також послаблює певні ланки імунних реакцій та порушує нормальну імунну відповідь.

У класифікації вторинних (набутих) імунодефіцитних захворювань виділяють стани, пов'язані з дефіцитами речовин:

- імунодефіцит, пов'язаний із дефіцитом мікроелементів;
- імунодефіцит, асоційований із рівнем заліза;
- імунодефіцит при гіповітамінозах;
- імунодефіцити при недостатності білка, диспротеїнеміях та порушеннях вуглеводного обміну [2].

Таким чином, однією із вагомих ланок покращення стану здоров'я дітей, їх імунологічної реактивності є збалансованість харчування із забезпеченням дитини есенціальними мікроелементами, залізом тощо.

**Мета нашої роботи** — узагальнення даних літератури та особистих спостережень щодо поширеності мікроелементозів у дітей та їх впливу на стан імунітету.

Обмін заліза в організмі людини тісно пов'язаний з імунологічною реактивністю. Відомий різний вплив заліза на різні ланки імунної відповіді.

**Клітинний імунітет.** Наукові дослідження довели участь заліза у забезпеченні таких важливих процесів, як:

- мітотична активність Т-клітин (унаслідок зменшення при сидеропенії проліферативної відповіді Т-

клітин на мітогени, а також зниження активності рибонуклеотидредуктази і, відповідно, синтезу ДНК);

- контроль за диференціюванням клітин, що забезпечується достатнім надходженням заліза через трансферинові рецептори [16];

- повноцінний фагоцитоз (зниження бактерицидності та активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів);

- підтримання високої активності природних кілерів — НК-клітин (виявлена вірогідна залежність активності НК-кілерів від рівня феритину в сироватці крові);

- підтримання бактерицидної здатності сироватки (зниження рівня ІЛ-2 та ІЛ-6 у сироватці крові при порушенні обміну заліза);

- експресія поверхневих антигенів II класу головного комплексу гістосумісності на Т-лімфоцитах та інших імунокомпетентних клітинах [4, 5, 9].

При обстеженні пацієнтів із ЗДА як при наявності інфекційно-запального захворювання, так і за відсутності супутньої патології були також виявлені такі зміни: зниження вмісту як абсолютної, так і відносної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, що свідчить певною мірою про зниження як хелперної, так і супресорної ланки імунітету [5].

**Гуморальний імунітет.** Залізо впливає також на стан гуморального імунітету. У хворих на ЗДА без супутньої патології на відміну від групи здорових пацієнтів та групи хворих на ЗДА із супутньою патологією було виявлене зниження числа В-лімфоцитів, що свідчить, що саме ЗДА є причиною наведених змін. Недостатність заліза порушує також синтез секреторного імуноглобуліну А (місцевий гуморальний імунітет), знижує активність пропердину, системи комплементу, лізоциму, інтерферону, знижується кількість ІgG [3, 13]. За даними окремих дослідників, у хворих на ЗДА підвищується рівень сироваткових ІgА, що може свідчити про субклінічний автоімунний процес, викликаний підвищеним руйнуванням еритроцитів, яке має місце при ЗДА [5].

До факторів неспецифічного гуморального захисту відносять також залізовмісні білки феритин та трансферин, кількість яких знижується при ЗДА.

**Залізо та алергічні реакції.** Недостатність заліза може також спричинити виникнення алергічних та псевдо-

© Марушко Ю.В., 2013

© «Актуальна інфектологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

алергічних (лібераторних алергій) реакцій. Вони виникають при зниженні активності залізовмісних ферментів тканинного дихання, детоксикації та антиоксидантного захисту. За цих умов збільшується кількість проміжних продуктів окислення та ксенобіотиків, що сприяють сенсibilізації організму та викликають пошкодження клітинних мембран та мембран лізосом із наступним вивільненням медіаторів запалення, у тому числі й гістаміну та гістаміноподібних речовин [14, 15].

Таким чином, дефіцит заліза впливає майже на всі ланки імунних реакцій і на тлі зміненої реактивності організму сприяє або більш бурхливому перебігу запальних реакцій при втраті контролю з боку Т-супресорної ланки, або млявому, підгострому і більш тривалому при неповному фагоцитозі, порушенні макрофагального процесингу, порушенні дозрівання Т- та В-лімфоцитів та інших, описаних вище.

Слід також привернути увагу до такого типу порушення обміну заліза, як анемія хронічних захворювань (АХЗ). Лабораторно вона характеризується як нормо-, рідше гіпохромна нормоцитарна анемія із зниженим рівнем сироваткового заліза, але з нормальним рівнем феритину, нормальним умістом сидероцитів у кістковому мозку та нормальним рівнем трансферинових сироваткових рецепторів (для залізодефіцитної анемії характерні зниження рівня і сироваткового заліза, і феритину, і сидероцитів при підвищенні трансферинових сироваткових рецепторів) [4, 10]. Таким чином, для АХЗ характерний функціональний дефіцит заліза з насиченням резервного пулу заліза. Механізм цього явища — блокада заліза в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів за відсутності їх реакції на сигнали цитокінів. Також у період гострого запалення фактор некрозу пухлини, інтерферони та ІЛ-1 знижують кількість клітинних трансферинових рецепторів і посилюють синтез феритину, тим самим знижуючи доступність заліза для патогенних організмів, що трактується як один з елементів захисних реакцій на запальний процес [2, 9].

У більшості випадків (до 80,3 %) у дітей через 1–2 місяці після купірування запального процесу показники ферокінетики та стану еритропоезу нормалізуються, але у 20 % дефіцит заліза зберігається [4]. При тяжкому перебігу інфекційно-запального процесу функціональний дефіцит заліза буде зберігатися більш тривалий термін на тлі одночасного падіння активності еритропоезу. Таким чином, створюються умови для виникнення замкненого кола: унаслідок високої потреби в залізі в дітей часто виникають сидеропенічні стани, які сприяють зниженню резистентності та розвитку частих і тривалих інфекційно-запальних захворювань. Останні порушують механізми реутилізації заліза з клітин макрофагальної системи та поглиблюють дефіцит заліза.

За даними літератури, лікування залізодефіцитних станів за умови наявності інфекційно-запаль-

ного процесу має свої особливості. Уведення заліза в гостру фазу буде сприяти розмноженню сидерофільної патогенної флори, тому корекцію залізом необхідно відкласти до періоду реконвалесценції. У гостру фазу більш доцільним буде введення вітамінів та мікроелементів, які нормалізують обмін заліза (мідь, цинк, селен, марганець, хром, вітаміни С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>). Правильно проведена феротерапія дозволить відновити запаси заліза та знизити ризик розвитку повторних інфекцій.

У дітей, які часто хворіють, при дослідженні клітинних та гуморальних параметрів імунітету виявляються значні відхилення від нормативів у таких показниках: зниження кількості Т-клітин, активних Т-лімфоцитів (із високим рівнем метаболізму), Т-хелперів, зменшення концентрації секреторного ІgА, низька активність лізоциму в носовому секреті, зниження здатності лейкоцитів секретувати інтерферон. Інші параметри змінюються менш закономірно та залежать від імунного статусу дітей [1, 9]. Таким чином, більшість із перерахованих параметрів патогенетично можуть бути пов'язані з дефіцитом заліза, тому його обмін у дітей повинен ретельно моніторуватися та за необхідності вчасно коригуватися.

Ряд мікроелементів, зміни їх рівнів відіграють певну роль у розвитку сидеропенічних станів, тим самим опосередковано сприяючи виникненню інфекційних захворювань. Але кожен із них має власний вплив на імунітет.

#### **Цинк:**

— є кофактором тимуліну та необхідним елементом для перетворення претимуліну в тимулін, тим самим регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові та стимулює дозрівання Т-лімфоцитів;

— у структурі ІЛ-2 виявлено цинк-залежну ділянку, тому при його недостатності вироблення цього цитокіну знижується;

— цинк відіграє ключову роль у димеризації  $\gamma$ -інтерферону, тому за відсутності Zn спостерігається значне зниження його активності;

— бере участь у синтезі ДНК, тому є необхідним елементом для тканин, що швидко розмножуються (кістковий мозок, тимус), у підтриманні захисного бар'єру шкіри та слизових оболонок;

— дефіцит цинку в людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимус, лімфовузли, селезінка, мигдалики), зниженням загальної кількості лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості Т-лімфоцитів, їх функціональною недостатністю. Особливо при недостатності цинку страждає хелперний ріст;

— доведено, що рівень цинку в сироватці у хворих на atopічні алергічні захворювання нижчий, ніж у здорових осіб. Існують також літературні дані про позитивний терапевтичний ефект застосування середніх доз цинку в дітей перших 6 місяців життя з atopією;

— різке зниження вмісту цинку виявлено в дітей, які часто хворіють [2, 17].

**Мідь:**

— бере участь в антиоксидантному захисті та інактивації вільнорадикальних реакцій окислення, сприяє зв'язуванню мікробних токсинів;

— потенціює дію антибіотиків;

— має виражені протизапальні властивості, пом'якшує прояви аутоімунних захворювань [12].

**Селен:**

— при недостатності селену знижується бактеріцидна здатність нейтрофілів унаслідок зниження активності селенумісної глутатіонпероксидази. Недостатність цього ж ферменту призводить до руйнування самих нейтрофілів внаслідок накопичення вільних радикалів;

— селенумісні дейодинази 2-го типу, які містяться в тимусі, відповідають за локальну продукцію трийодтироніну. Зниження їх активності порушує розвиток і функції імункомпетентних клітин тимуса;

— селенумісні глутатіонпероксидаза та тіоредоксинредуктаза можуть впливати на продукцію та метаболізм ейкозаноїдів, модулювати процеси запалення і хемотаксис. Недостатність селену сприяє продукції запальних ейкозаноїдів та більш тяжкому перебігу запальних реакцій;

— від умісту в сироватці крові селену залежить відносна кількість НК-клітин;

— виявлена кореляція між концентрацією в плазмі селену та вмістом CD4+ лімфоцитів; зростання надходження селену з їжею приводить до підвищення їх активності, збільшення на них кількості рецепторів до IL-2, підвищення міграційної здатності лімфоцитів [2, 12].

Нами була обстежена група з 82 дітей віком від 7 до 16 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ДКЛ № 8 м. Києва з приводу повторної респіраторної патології (простий бронхіт, обструктивний бронхіт, пневмонія) та хронічної гастроентерологічної патології (хронічний холецистит, хронічний гастрит, дискінезії жовчовивідних шляхів). Діагнози захворювань встановлювалися на основі клінічних даних, результатів лабораторного, інструментального та ультразвукового обстеження, за необхідністю — рентгенологічного, ретельно вивчали показники крові. Комплекс обстеження показників червоної крові включав: визначення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, гематокриту, ступеня анізоцитозу еритроцитів, середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті, визначення сироваткового заліза за загальноприйнятими методиками. Крім того, уміст заліза та інших мікроелементів визначався в волоссі за допомогою рентгенофлуоресцентного спектрометра ElvaX. Для оцінки вмісту хімічних елементів використовували референтну базу рентгенофлуоресцентного спектрометра ElvaX та дані літератури [12]. Уміст мікроелементів у волоссі відображає мікроелементний статус у цілому.

При визначенні вмісту мікроелементів у волоссі дітей різних вікових груп із респіраторною або патологією травного каналу зміни вмісту мікроелементів виявлені в переважній більшості. Так, дефіцит заліза, міді, цинку, селену спостерігався в 35–85,3 % випадків. Тільки в окремих дітей спостерігався підвищений уміст цих елементів. Виявлено, що в дітей із гострими інфекційно-запальними захворюваннями частіше спостерігався дефіцит цинку, дефіцит заліза та міді спостерігався в обох групах, частіше при гастродуоденальній патології. Одночасно підвищувався вміст окремих важких металів.

В іншій роботі нами були проведені дослідження вмісту міді залежно від ступеня сидеропенії, враховуючи тісний зв'язок цих елементів щодо кровотворення та інших процесів. Обстежені діти були розділені на 3 групи: першу становили діти без порушень обміну заліза, другу — діти з латентним дефіцитом заліза, третю — діти, хворі на залізодефіцитну анемію. При вивченні мікроелементного статусу дітей залежно від стану обміну заліза було виявлено, що зниження вмісту міді спостерігалось більше при латентному та явному дефіциті [6, 7].

Таким чином, на сучасному етапі в дітей часто спостерігаються зміни вмісту окремих мікроелементів, що створює несприятливий преморбідний фон. Поєднані або обумовлені дефіцитом мікроелементів зміни стану імунітету, без сумніву, мають значення в розвитку різноманітної патології в дітей, що потребує адекватних лікувально-реабілітаційних заходів.

**Висновки**

1. Зміни вмісту окремих хімічних елементів є поширеним явищем у дитячого населення, що створює умови для розвитку ряду патологічних станів, у тому числі і повторних респіраторних захворювань.

2. Наявний дисбаланс мікроелементів та сидеропенію необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів цим пацієнтам.

**Список літератури**

1. Антипкін Ю.Г., Марушко Ю.В., Крамарьов С.О. та ін. *Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей. Науково-інформаційний довідник.* — Київ; Хмельницький: Приватна друкарня ФОП Петришин Г.М., 2011. — 496 с.
2. Вологжанин Д.А., Калинина Н.М., Князев П.С. *Імунитет и питание // Российский биомедицинский журнал.* — 2005. — Т. 6. — С. 626-647.
3. Зубаренко О.В., Гурієнко К.О. *Метаболічна корекція залізодефіцитних анемії у дітей // Сучасна педіатрія.* — 2006. — № 1(10). — С. 110-112.
4. Казюкова Т.В. *Показатели феррокинетики при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей раннего возраста // Педиатрия.* — 2004. — № 3. — С. 42-48.

5. Копина М.Н. Многофакторный анализ причин развития железодефицитных состояний и изменения клеточного и гуморального иммунитета у больных железодефицитной анемией // Вестник Новгородского государственного университета. — 2000. — № 14. — С. 34-38.
6. Марушко Ю.В., Лісоченко О.О. Вміст окремих мікроелементів при залізодефіцитних станах у дітей // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2007. — Вип. 16, кн. 3. — С. 207-211.
7. Марушко Ю.В., Лісоченко О.О., Макаров А.С., Московенко О.Д. Особливості мікроелементного статусу у дітей на сучасному етапі // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця «Стоматологічне здоров'я — дітям України». — 2007. — С. 144-145.
8. Марушко Ю.В., Пісоцька С.А., Бойко Н.С. Дитяча гематологія: Навчальний посібник / За ред. Ю.В. Марушко, С.Б. Донської. — Київ; Хмельницький: Приватна друкарня ФОП Сторож О.В., 2013 — 176 с.
9. Нетребенко О.К., Шеплягина Л.А. Иммунонутриенты в питании детей // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 6. — С. 21-26.
10. Растворимые рецепторы трансферрина: значение в диагностике анемий / Карамян Н.А., Казанец Е.Г., Айвазова Д.Х. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 4. — С. 40-42.
11. Синевич О.Ю., Степнов М.И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 54-59.
12. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. — М.: Мир, 2004. — 215 с.
13. Ткаченко С.К., Громнацька Н.М. Залізодефіцитна анемія у дітей — важлива проблема сьогодення // Педиатрія, акушерство та гінекологія. — 2002. — № 6. — С. 9-13.
14. Andrews N.C. Iron metabolism and related disorders. — Geneva: Chavanes-de-Bogis, 2002. — P. 1-5.
15. Beard J.L. Iron biology in immune functions, muscle metabolism and neuronal functioning // J. Nutr. — 2001. — 131. — P. 568-580.
16. Broxmeyer H.E. Iron in Immunity, Cancer and Inflammation / Eds. De Sousa M., Brock J.H. — Chichester, 1989. — P. 199-215.
17. Ibs K.-H., Rink L. Zinc-Altered immune function // J. Nutr. — 2003. — 133. — P. 1452-1456.

Отримано 28.08.13 □