



Роль иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении железодефицитной анемии у детей

К.И. Исмаилов, Н.Н. Ходжаева

Кафедра детских болезней №2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

С целью оценки эффективности иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении железодефицитной анемии (ЖДА), проанализированы данные 40 больных с анемией средней и тяжёлой степени.

Выявлено, что у детей со средней и тяжёлой степенью ЖДА отмечается снижение клеточного (CD4 $20,1 \pm 1,84$; $15,7 \pm 0,28$; CD8 $14,3 \pm 0,35$; $10,6 \pm 1,33$) и гуморального (CD20 $13,1 \pm 0,71$; $9,8 \pm 1,33$) звеньев иммунитета, имеющее прямую корреляционную зависимость от степени тяжести патологического процесса. При этом частота интеркуррентных заболеваний повышается прямо пропорционально степени тяжести анемии.

Проведена комплексная антианемическая и иммунокорригирующая терапия, которая привела к улучшению клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Результатом этого явилось заметное уменьшение (в 2 раза) интеркуррентных заболеваний у данного контингента больных. Это явилось доказательством эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, интеркуррентные заболевания, иммунитет, иммунокоррекция

Актуальность. Заболевания крови и кроветворных органов занимают существенное место в структуре патологий детского возраста. Гематологические сдвиги негативно влияют на течение интеркуррентных заболеваний [1-4]. В последние годы отмечена неуклонная тенденция к росту распространённости заболеваний крови, в том числе железодефицитных анемий. По статистике ВОЗ, в мире дефицит железа имеется более чем у 1,5 млрд. человек, при этом железодефицитная анемия (ЖДА) диагностирована почти у 500 млн. человек [5]. У детей раннего возраста проблема анемий приобретает особенно важное социальное значение, так как нарушение обмена железа и анемизация организма могут привести к серьёзным нарушениям физического и психосоматического развития.

Как известно, при анемиях наблюдаются частые ОРВИ, оппортунистические заболевания, в основе которых лежат иммунные нарушения [6-9], что диктует о необходимости использования в комплексной терапии анемии препаратов, обладающих иммунокорригирующим эффектом.

Ранее проведённые мультицентрические исследования показали высокую клиническую эффективность использования Т-активина при различных вирусных инфекциях у детей. На фоне его приёма выявлено повышение уровней эндогенного интерферона, на-

растание активности Т-звена иммунной системы, что обусловило выбор этого препарата для включения в схемы лечения при железодефицитной анемии.

Цель работы: изучить влияние иммунокорригирующей терапии в комплексном лечении ЖДА у детей.

Материал и методы. Мы изучили результаты лечения 40 больных со средней и тяжёлой степенью ЖДА (I группа), из них 18 (45%) мальчиков и 22 (55%) девочки, в возрасте от 2 до 15 лет, в комплексную терапию которых был включён курс Т-активина (пр-во «Биомед им. Мечникова», Россия). Препарат вводился короткими терапевтическими дозировками в течение 10 дней от одного до трёх раз в течение года. В группу сравнения (II группа) вошли 37 больных с соответствующей патологией, аналогичным возрастным составом, получающие только базисную терапию.

Дети с железодефицитной анемией, кроме препаратов железа (актиферрин, ферроплекс, феррогродумет, гемофер и др.), получали метаболитный комплекс. Гемотрансфузии проводились по жизненным показаниям (при уровне гемоглобина ниже 69 г/л). Контрольную группу составили 20 здоровых детей. Комплексное исследование включало в себя общеклиническое обследование, общий анализ крови, исследования костного мозга, биохимический



анализ крови с определением фракции билирубина, сывороточного железа, изучение иммунного статуса: определение Ig A, M, D по Manchini, T и B-лимфоцитов иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител.

Статистическую обработку результатов исследований проводили общепринятыми методами с вычислением среднеарифметического значения (M), средней квадратической ошибки (m), относительной величины в процентах (P) и средней ошибки процентного отношения (mp): последующим сопоставлением аналогичных характеристик различных групп, сравниваемых между собой и с контрольной группой. Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия Стьюдента при постоянном заданном уровне надёжности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. У детей с анемией средней тяжести I группы отмечались выраженные нарушения общего состояния: значительная вялость, апатия, адинамия, плаксивость, резкое снижение аппетита. Кожа сухая (62,3%), волосы редкие, тусклые, тонкие. Язык обложен, отмечается атрофия сосочков (24,8%). Пульс оказался частым, на верхушке сердца прослушивался нежный систолический шум функционального характера.

Клиническая картина тяжёлой степени ЖДА (II группа) у обследованных нами больных детей проявлялась резкой заторможенностью, отсутствием аппетита, запорами. У детей старшего возраста имела место геофагия – стремление есть графит, землю, глину (31,5%). Кожа бледная с восковидным оттенком. Нередки изменения ногтей (29,6%) (койлонихии, истончение, слоистость) и волос (тусклость, аллопеция) (14,8%). В углах рта заеды, язык становится лакированным. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, хлопающий первый тон, набухшие ярёмные вены. Нередко появляется одутловатость лица и пастозность нижних конечностей, умеренная гепатоспленомегалия.

С целью определения специфического иммунитета у детей с ЖДА нами проведено исследование иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови. Средние показатели субпопуляции лимфоцитов представлены в таблице 1.

У больных с анемией средней степени тяжести, по сравнению с группой здоровых детей, имело место заметное снижение показателей Т-лимфоцитов с различными иммунологическими маркерами (CD4, CD8, CD16) ($p < 0,001$).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЖДА

Лимфоциты (%)	Контрольная группа	I гр. (средней тяжести)	II гр. (тяжёлой степени)
CD3 (Т-лимфоциты)	52,3±1,72	37,4±1,27 $p < 0,001$	28,9±0,62 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
CD4 (Т-хелперы)	37,8±1,81	20,1±1,83 $p < 0,01$	15,7±0,28 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
CD8 (Т-супрессоры)	18,8±1,05	14,3±0,35 $p > 0,05$	10,6±1,33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
CD16 (NK-клетки)	13,1±1,98	9,7±0,37 $p < 0,001$	7,9±1,98 $p < 0,01$ $p_1 > 0,001$
CD20 (В-лимфоциты)	25,4±1,13	13,1±0,71 $p < 0,001$	9,8±1,33 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$
CD25 (рецептор к IL-2)	20,2±1,43	13,4±1,42 $p < 0,001$	11,2±1,05 $p > 0,05$ $p_1 < 0,001$
CD71 (рецептор для трансферрина)	28,7±1,04	24,3±0,18 $p < 0,001$	21,4±0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
CD95 (апоптоз)	30,4±0,12	18,2±1,54 $p < 0,05$	16,1±0,91 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание: p – статическая значимость показателей по сравнению с контрольной группой; p_1 – по сравнению с первой группой



ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЖДА

Группа детей	IgA	IgM	IgG
Контрольная	4,02±0,07	2,11±0,07	12,8±1,06
I (анемия средней тяжести)	3,00±0,02 P<0,001	1,74±0,08 p>0,05	11,0±0,22 p<0,001
II (анемия тяжёлой степени)	2,01±0,07 p<0,001 p ₁ <0,001	1,32±0,06 p>0,05 p ₁ >0,05	9,01±0,84 p<0,001 p ₁ <0,05

Примечание: p - статическая значимость показателей по сравнению с контрольной группой; p₁ - по сравнению с первой группой

При сравнении средних показателей субпопуляций Т-лимфоцитов с маркерами CD4, CD8 и CD16 этой группы больных с аналогичными показателями у больных с лёгкой степенью анемии, так же обнаружено достоверное отличие (p<0,001).

В группе больных с анемией тяжёлой степени, по сравнению с группой здоровых детей, отмечалось существенное снижение показателей Т-клеток и их субпопуляций (p<0,001). При сравнении средних показателей Т-лимфоцитов с рецепторами CD4, CD8 и CD16 у больных II группы с соответствующими показателями детей с лёгкой и средней степенью тяжести анемии выявлена достоверная разница.

Итак, у больных с лёгкой степенью ЖДА показатели Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8, CD16) оказались в пределах нормальных значений, тогда как у детей со средней и тяжёлой степенью анемии эти показатели были значительно ниже по сравнению с аналогичными показателями здоровых детей.

Обнаружена корреляционная связь между содержанием гемоглобина (Hb) и субпопуляцией лимфоцитов периферической крови: (Hb с CD4) r=0,71; (Hb с CD8) r=0,73; (Hb с CD16) r=0,66; (Hb с CD25) r=0,59. Все указанные значения коэффициентов корреляции являются высокодостоверными (p<0,001).

Таким образом, выявленное снижение содержания как абсолютного, так и относительного показателя Т-лимфоцитов и их субпопуляций свидетельствует об угнетении как хелперного, так и супрессорного звена клеточного иммунитета у детей, больных ЖДА.

Результаты исследования гуморального иммунитета представлены в таблице 2.

В соответствии с приведёнными данными, у больных со средней степенью тяжести анемии обнаружено достоверное снижение средних показателей Ig A, M в сыворотке крови по сравнению с этими же показателями в группе здоровых детей. При этом средний показатель IgG от нормы не отличается, но имеет тенденцию к снижению. В данной группе наблюда-

лось увеличение частоты простудных заболеваний (5-6 раз в год).

При сравнении средних значений Ig A, M, G в крови у больных с тяжёлой степенью ЖДА с соответствующими показателями детей с лёгкой и средней степенью тяжести ЖДА выявлено существенное снижение их концентрации (p<0,001).

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что у детей со средней и тяжёлой степенью анемии имеет место уменьшение количества В-лимфоцитарных клеток (CD20 – 13,1±0,71; 9,8±1,33, соответственно), что, безусловно, является причиной недостаточного гуморального ответа. Содержание же HLA-DR+ клеток, наоборот, оказалось увеличенным, что в сочетании с угнетением популяции естественных киллеров является неблагоприятной ситуацией и способствует развиту аутоиммунной агрессии у больных сидеропеническими анемиями. Это, несомненно, усугубляет течение ЖДА и объясняет склонность этих больных к инфекциям и их хронизации.

Проведённые клинические наблюдения за больными с анемией на фоне проводимой терапии продемонстрировали положительную динамику, состоящую не только в достоверном уменьшении клинических проявлений анемического синдрома, но и в снижении частоты повторных респираторных заболеваний (табл. 3).

У детей, получавших общепринятую терапию, к моменту выписки в 24,8% случаев сохранялись жалобы на снижение аппетита, а в 15,3% – на общую слабость. При использовании Т-активина в лечении больных с анемией (ЖДА) практически полностью нормализовался аппетит, улучшилось самочувствие, исчезли жалобы на слабость. При этом бледность кожных покровов значительно уменьшилась, частота проявления ОРВИ при наблюдении в катамнезе в течение 3-6 месяцев после выписки уменьшилась практически в 3 раза.

Применение иммуномодулятора Т-активина восстанавливает нарушения иммунной системы, тем самым, усиливая иммунный ответ организма на вирусную



ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ЖДА

Группы больных		Симптомы			
		Снижение аппетита (%)	Бледность (%)	Слабость (%)	Частые ОРВИ (%)
		ЖДА	ЖДА	ЖДА	ЖДА
1	До лечения	56,1	92,7	88,6	73,3
	После лечения	24,8	46,4	15,3	37,4
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
2	До лечения	41,6	98,6	84,6	40,5
	После лечения	1,7	1,6	2,0	16,1
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание: p – статистическая значимость различий частоты выявления клинических симптомов до и после лечения; 1 группа – больные, получившие базисную терапию; 2 группа – больные, получившие базисную терапию с включением Т-активина

инфекцию по принципу «двойного удара», что снижает повышенный расход железа. А темп нарастания гемоглобина составляет до 15 г/л в неделю. Количество эритроцитов у детей, получивших комбинированную терапию с Т-активиним, выросло в среднем на 53,2%, тогда как у детей группы сравнения данный показатель изменился только на 27,1%.

В результате проведенной терапии препаратами железа в сочетании с Т-активиним (табл. 4), уровень лимфоцитов с фенотипами CD3, CD4 и CD8 также существенно вырос по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) больных до лечения. Количество В-лимфоцитов увеличилось до $26,8 \pm 0,57\%$ ($p < 0,001$). Отмечено также увеличение CD16-клеток до $8,8 \pm 0,56\%$ ($p < 0,001$).

В соответствии с вышеупомянутыми данными (табл. 4), среднее значение показателей лимфоцитов с иммунофенотипами CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, а так же CD25 и CD95 через 6 мес. после проведения иммунокорректирующей терапии в комплексе с антианемическим лечением существенно увеличилось. Нарастание количества клеток с рецепторами CD20 сопровождалось увеличением содержания иммуноглобулинов А, М в крови ($p < 0,001$), а содержание иммуноглобулинов G увеличилось незначительно. Иммунокорректирующая терапия с использованием Т-активина в комплексе с антианемическим лечением больных с ЖДА привела в динамике к заметному нарастанию показателей Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также к увеличению содержания иммуноглобулинов А, М, G в крови, что свидетельствует об улучшении показателей клеточного и гуморального иммунитета, следовательно, о достаточной эффективности данной терапевтической тактики. Доказательством этого является значительное уменьшение частоты интеркуррентных заболеваний у данной категории больных детей.

ТАБЛИЦА 4. ИММУННЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С ЖДА I ГРУППЫ ДО ЛЕЧЕНИЯ И ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Показатели	До лечения	После лечения
	Клеточный иммунитет ЖДА	ЖДА
CD3	$38,9 \pm 1,27$	$55,3 \pm 1,5^*$
CD4	$22,2 \pm 1,8$	$36,5 \pm 1,45^*$
CD8	$15,7 \pm 0,35$	$21,1 \pm 0,8^*$
CD16	$6,2 \pm 1,4$	$8,8 \pm 0,56^{**}$
CD20	$14,5 \pm 0,78$	$26,8 \pm 0,57^{**}$
CD25	$12,9 \pm 0,39$	$23,4 \pm 0,56^{**}$
CD71	$11,6 \pm 0,49$	$25,4 \pm 0,92^{**}$
CD95	$20,5 \pm 1,9$	$30,0 \pm 0,86^*$
Гуморальный иммунитет		
IgA	$3,08 \pm 0,79$	$4,78 \pm 0,8^*$
IgM	$1,8 \pm 0,04$	$2,3 \pm 0,6^*$
IgG	$11,31 \pm 0,5$	$12,8 \pm 0,06$

Примечание: * $p > 0,05$; ** $p < 0,001$ – статистическая значимость различия показателей клеточного и гуморального иммунитета у детей с ЖДА до и после лечения



ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевание иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия / Н.М.Калинина [и др.] – М., 2008. – 496с.
2. Исмаилов К.И. Гематологические и иммунологические параллели при железодефицитных анемиях у детей / К.И.Исмаилов, Н.Н.Ходжаева // Педиатрия и дет. хир. Таджикистана.-2011.-№2.-С 9-12.
3. Андреичев Н.А. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия / Н.А.Андреичев, Л.В.Балеева // Вестн. совр. клин. мед. – 2009.-Т.2, вып. 3. – С. 60-65.
4. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system / C. Ekiz [et al.] // Hematol J.- 2005.-№ 5.- P. 579-583.
5. Миракилова А.М. Особенности показателей красной крови у детей с железодефицитной анемией в условиях различных горных высот / А.М.Миракилова // Вестник Авиценны. – 2012. – №4. – С. 149-153.
6. World Health Organization. Iron Deficiency Anemia – Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. – Geneva. – 2012.
7. Бокалюк Р.М. Стратегия и тактика ведения больных с анемиями / Р.М.Бокалюк, Л.И.Дворецкий, Е.А.Заспа // Русс. мед. журн. – 2009. – №1.-3. – С. 117-124.
8. Beutler E. Iron deficiency and overload. Hematology) / E.Beutler, A.V.Hoffbrand, J.D.Cook // Am. Soc. Hematol Educ. Program. – 2003.-P.46-52.
9. Ситуационный анализ: улучшение экономических результатов посредством расширения программ по питанию в Таджикистане / UNICEF; The World Bank. – Душанбе. – 2012. – 9с.

Summary

Role of immunotherapy in complex treatment of iron deficiency anemia in children

K.I. Ismailov, N.N. Khojaeva

Chair of Children's Diseases № 2 Avicenna TSMU

In order to evaluate the effectiveness of immunotherapy in the treatment of iron deficiency anemia (IDA) were analyzed findings of 40 patients with anemia of moderate and severe degree, 18 of them (45%) boys and 22 (55%) – the girls. The control group consisted of 20 healthy children.

Revealed that children with moderate and severe IDA is observed decrease of cellular ($CD4\ 20,1\pm1,84$; $15,7\pm0,28$; $CD8\ 14,3\pm0,35$; $10,6\pm1,33$) and humoral ($CD20\ 13,1\pm0,71$; $9,8\pm1,33$) immunity, which has a direct correlation to the severity of the pathological process. Thus the frequency of intercurrent diseases increases in direct proportion to the severity of anemia.

The complex antianaemia and immunotherapy was conducted, which has led to improving of cellular and humoral immunity. This has resulted in a marked decrease (2-fold) of intercurrent disease in this group of patients. This was a proof of therapy effectiveness.

Key words: iron deficiency anemia, intercurrent diseases, immunity, immunotherapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Исмаилов Камилджон Исраилович – заведующий
кафедрой детских болезней №2 ТГМУ;
Таджикистан, г.Душанбе, пр.И.Сомони – 59а
E-mail: IsmoilovK.I@mail.ru