Уровень цитокинов у беременных с анемией

К.м.н., зав. отд. И.И. НИКИФОРОВИЧ, д.м.н., проф. А.Н. ИВАНЯН, д.м.н., проф. А.В. ЛИТВИНОВ

Levels of cytokines in pregnant women with anemia

I.I. NIKIFOROVICH, A.N. IVANYAN, A.V. LITVINOV

Кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (зав. — проф. А.Н. Иванян) Смоленской государственной медицинской академии

Изучено содержание цитокинов в сыворотке крови у 13 женщин с физиологическим течением беременности, у 50 беременных с анемией хронических болезней и у 18 беременных с железодефицитной анемией. Контрольную группу составили 10 здоровых небеременных женщин. В ходе исследования выявлены преобладание провоспалительных цитокинов у беременных с анемией хронических болезней и повышение уровня противовоспалительных цитокинов при железодефицитной анемии.

Ключевые слова: беременность, анемия, цитокины.

The serum levels of cytokines were studied in 13 women with physiological pregnancy, 50 pregnant women with anemia of chronic disease, and 18 pregnant women with iron-deficiency anemia. A control group consisted of 10 healthy non-pregnant women. The study revealed a preponderance of proinflammatory cytokines in pregnant women with anemia of chronic disease and elevated levels of proinflammatory cytokines in iron-deficiency anemia.

Key words: pregnancy, anemia, cytokines.

Существенное влияние анемии на течение гестации, здоровье будущей матери делает данную проблему актуальной. За последние 20 лет отмечено увеличение заболеваемости детей и подростков, а вследствие этого рост заболеваемости среди женщин детородного возраста и беременных. Частота выявления анемии при беременности за это время увеличилась в 12 раз, заболеваний мочеполовой системы у беременных — в 8,4 раза, распространенность гестозов — в 2,6 раза [2]. Являясь предрасполагающим фактором к более тяжелому течению гестоза, анемия может приводить к нарушению функционирования иммунной системы у беременной [1]. Иммунные нарушения во время беременности предшествуют прогрессированию анемии хронических болезней (АХБ), т.е. анемии, связанной с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями [7].

Причинами анемии могут быть обусловленное цитокинами подавление гемопоэза и уменьшенное выделение железа из ретикулоэндотелиальной системы для синтеза гемоглобина [6]. До настоящего времени интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), α-фактор некроза опухолей (ФНОα) и различные интерфероны рассматривались в качестве возможных причин угнетения эритропоэза. Многие исследователи отмечали корреляцию между этими показателями [9], но до момента открытия гепсидина механизм этой связи оставался неуточненным [3]. Во время беременности продуцируются как про- , так и противовоспалительные цитокины. Важнейшим источником цитокинов и регулятором уровня Т-хелперов (Th-1 и Th-2), цитокинов являются макрофаги. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов имеет существенное значение для нормального течения беременности [4, 11].

При АХБ липополисахариды подавляют экспрессию макрофагами транспортера железа ферропортина, таким образом ингибируя экспорт железа из макрофагов. В то же время ФНОα, ИЛ-1, -6 и -10 индуцируют экспрессию ферритина и стимулируют хранение и накопление железа в макрофагах. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркулирующей крови и в дальнейшем лимитируют доступное для использования эритроцитарными предшественниками железо. С учетом сложности дифференциальной диагностики анемий у беременных не вызывает сомнения актуальность исследований, направленных на поиск маркеров для лабораторной диагностики анемии у беременных.

Для выполнения поставленной задачи нами проведено исследование уровня цитокинов в сыворотке крови у беременных с анемией.

Материал и методы исследования

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови проведено у 13 женщин с физиологическим течением беременности без анемии (1-я группа), у 50 беременных с АХБ (2-я группа) и у 18 беременных с железодефицитной анемией (ЖДА — 3-я группа). Беременные с АХБ и ЖДА дифференцировались по уровню гепсидина в сыворотке крови [6]. При уровне гепсидина >245 нг/мл предполагалось наличие АХБ, при уровне гепсидина <230 нг/мл в сыворотке крови у беременной речь шла о ЖДА. Уровень

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: inikiforovich@yandex.ru

гепсидина от 231 до 244 нг/мл соответствует варианту нормы и наблюдается у беременных с неосложненным течением гестации. Все пациентки обследованы в III триместре беременности. Диагноз анемии устанавливался на основании рекомендаций ВОЗ при уровне Hb<110 г/л. Контрольную группу составили 10 здоровых небеременных женщин аналогичного репродуктивного возраста.

Концентрации цитокинов: провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6, плейотропного ИЛ-18, противовоспалительного антагониста рецептора ИЛ-1Ra, ФНОα определяли с помощью соответствующих наборов реагентов для иммуноферментного анализа.

Математическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считались различия при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты исследования и обсуждение

Средний возраст беременных в исследуемых группах составил 30,23±1,33 года у беременных без анемии, 26,34±0,7 года — у беременных с АХБ, 24,83±1,34 года — у беременных с ЖДА. При анализе возрастной категории беременных с анемией отмечалось достоверное смещение в сторону более молодого возраста у пациенток с анемическим синдромом (p=0,01). По возрасту менархе, репродуктивному анамнезу группы беременных в момент исследования были сопоставимы между собой.

Как показали результаты проведенного исследования (табл. 1), содержание цитокинов в сыворотке крови у беременных 2-й группы достоверно не отличались от такового в группе беременных с благоприятным течением гестационного процесса (1-я группа). Отмечена высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 —7,47±0,25 пг/мл, ИЛ-6 — 19,6±1,98 пг/мл, ФНОα — 7,84±1,18 пг/мл), противовоспалительного цитокина ИЛ-1Ra (287±11,7 пг/мл), плейотропного цитокина ИЛ-18 (793±27,74 пг/мл) у беременных 1-й группы по сравнению с показателями у небеременных пациенток (p<0,05).

Возможность двустороннего трансплацентарного проникновения ИЛ-6 показана в исследовании M.V. Zaretsky и соат. [12]. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНОα не способны преодолеть плацентарный барьер, но считается, что они способствуют более интенсивному транспорту ИЛ-6 через плаценту [12]. Плейотропный цитокин ИЛ-18 стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов и является мощным фактором ангиогенеза [5]. Продукция ИЛ-1Ra-ингибитора, называемого рецепторным антагонистом и входящего в семейство ИЛ-1, активируется под действием липополисахаридов, ФНОα [10]. В реализации эффектов протеинов семейства ИЛ-1 имеют значение уровень их выработки и баланс рецепторных соотношений, что особенно важно для физиологического течения беременности.

При изучении баланса соотношений уровней провоспалительного ИЛ-1 и противовоспалительного медиатора ИЛ-1Ra обнаружено уменьшение соотношения ИЛ-1Ra: ИЛ-1 (36,1) у беременных с АХБ по сравнению с данным соотношением у беременных с нормальным течением беременности (38,4) (см. табл. 1), что свидетельствует об относительном преобладании уровня провоспалительного ИЛ-1 у беременных с АХБ. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов указывает на наличие избыточных проявлений системного воспаления и снижение механизмов негативного контроля, опосредованных продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов, у беременных с АХБ.

Данное предположение подтверждается тем, что уровень ФНОα у беременных этой группы (8,5±1,003 пг/мл) имеет тенденцию к росту по сравнению с аналогичным показателем в группе беременных без анемии — с нормальным течением беременности (7,84±1,18 пг/мл).

Наоборот, при изучении показателей у беременных с ЖДА (3-я группа) выявлено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 — 13,63±0,92 пг/мл, ФНОα — 5,0±0,32 пг/мл) по сравнению с показателями в 1-й группе и повышение уровня противовоспалительных медиаторов ИЛ-1Ra (308,87±9,58 пг/мл) по сравнению с их уровнем у беременных 2-й группы.

Тенденция к повышению у пациенток данной группы уровня плейотропного цитокина ИЛ-18 до 826,75±21,29 пг/мл (см. табл. 1) по сравнению с таковым у беременных

***Таблица 1*. Уровень цитокинов в сыворотке крови у обследованных групп беременных**

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ИЛ-1, пг/мл	3,11±0,15	7,47±0,25*	7,74±0,45*	6,81±0,48*
ИЛ-6, пг/мл	5,17±0,26	19,6±1,98*	16,1±1,38*	13,63±0,92*,**
ФНОα, пг/мл	2,06±0,095	7,84±1,18*	8,5±1,003*	5,0±0,32*,**
ИЛ-18, пг/мл	148,57±8,83	793±27,74*	763,63±45,93*	826,75±21,29*
ИЛ-1Ra, пг/мл	105±2,25	287±11,7*	279,44±13,83*	308,87±9,58*
ИЛ-1Ra: ИЛ-1	33,8	38,4	36,1	45,4

Примечание. * — различия показателей в 1-й, 2-й и 3-й группах по сравнению с таковыми в контрольной группе достоверны (p<0,05); ** — различие показателей у беременных 1-й и 3-й групп достоверно (p<0,05).

***Таблица 2*. Результаты гистологического исследования последов (%)**

Показатель	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=18)
Норма	38,5	—	16,7*
ХФПН	23,1	16*	55,6*
Децидуит	30,77	72*	11,1*
Мембранит	7,7	12*	5,56

Примечание. * — различие показателей достоверно по сравнению с таковыми в 1-й группе (p<0,05).

2-й группы связана, очевидно, с неоангиогенезом — компенсаторным процессом, развивающимся при недостаточности плаценты, которая может быть обусловлена различными причинами, в том числе ЖДА. Данное предположение подтверждается результатами гистологического исследования последов у беременных 3-й группы (табл. 2), в ходе которого хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) выявлена у 55,6% беременных с ЖДА (3-я группа).

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены преобладание провоспалительных цитокинов у беременных с АХБ и повышение уровня противовоспалительных цитокинов при ЖДА. Возможно, изучение соотношений уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может оказаться перспективным для дифференциальной диагностики типа анемии у беременных, но для этого требуется проведение дальнейших исследований.

Выводы

Установлено преобладание провоспалительных цитокинов у беременных с АХБ и повышение уровня противовоспалительных цитокинов у беременных с ЖДА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антимонова М.Ю., Вдовенко С.А., Цуркан С.В.* Профилактика гестационных осложнений: пути решения проблемы на примере лечения анемии беременных. Рус мед журн 2006; 14: 5: 418—420.
2. *Баранов А.А., Игнатьева Р.М., Каграманов В.И., Сугак А.Б.* Региональные особенности воспроизводства и ранних потерь: Европейское лонгитудинальное исследование беременности и детства. М: 2005; 152.
3. *Данилов И.П., Цвирко Д.Г.* Повышенная экспрессия гепсидина: ключ к пониманию патогенеза анемии хронических заболеваний. Мед новости 2005; 6: 40—42.
4. *Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В.* Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М: МИА 2006; 442.
5. *Макогон А.В., Вараксин Н.А., Рябичева Т.Г.* Уровни цитокинов при синдроме воспалительного ответа у плода. Новости «Вектор-Бест» 2007; 3: 45: 9—12.
6. *Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н.* Роль гепсидина в развитии анемии у беременных. Рос вестн акуш-гин 2010; 10: 1: 11—14.
7. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М.* Альтернативные подходы к анемии у беременных. Акуш и гин 2007; 3: 65—67.
8. *Хук Р., Брейман К.* Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. Пер. с англ. Тверь: Медицина 2007; 73.
9. *Means R.T.* The anaemia of infection. Clin Haematol 2000; 13: 151—162.
10. *Romero R., Espinosa J., Goncalves L.F. et al.* The role of inflammation and infection in preterm birth. Semin Reprod Med 2007; 25: 1: 21—39.
11. *Speer E.M., Gentile D.A., Zeevi A. et al.* Role of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes in spontaneous preterm delivery. Hum Immunol 2006; 67: 11: 915—923.
12. *Zaretsky M.V., James M.A., Byrd W. et al.* Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. Obstet Gynec 2004; 103: 546—550.