

Состояние цитокиновой системы у женщин с талассемией

М.С. Мусаева

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку

Представлены результаты изучения состояния цитокинового звена иммунитета у женщин с талассемией. Под наблюдением находились 76 небеременных и 20 беременных. Определены концентрации γ -интерферона (ИФН), интерлейкина (ИЛ)-2 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови. Увеличение в периферической крови содержания ИЛ-2, ФНО- α и γ -ИФН свидетельствовало об активации иммунокомпетентных клеток, прежде всего Th I типа.

Ключевые слова: беременные, цитокиновая система, талассемия.

Состояние здоровья женщины, степень ее адаптационных симмунных возможностей при определенных неблагоприятных обстоятельствах может привести к снижению ее репродуктивного потенциала, уровня здоровья и жизнеспособности новорожденных [10, 13]. К числу таких неблагоприятных обстоятельств можно отнести наличие талассемии [14, 17, 18]. В Азербайджане талассемия имеет черты краевой патологии [1, 2]. В гематологическом центре Морозовской больницы (г. Москва) состоит на учете 151 ребенок с гемоглобинопатией в возрасте от 8 мес до 18 лет, среди которых 63,6% (96 детей) составляют азербайджанцы [8].

Исследования, начавшиеся в Азербайджане в конце 50-х годов прошлого столетия и продолжающиеся по сегодняшний день, способствовали и способствуют выявлению распространения талассемических синдромов [1, 2, 4]. По данным Р.Ш. Рустамова и соавторов [12], проводивших исследование в 28 районах республики, носители гена бета-талассемии составили в среднем 8,7%, а согласно результатам исследований Д.Г. Газиева [5], частота гетерозиготного носительства альфа-талассемии в азербайджанской популяции варьировала в пределах 4–16%. Проведенные Г.А. Акперовой [3] популяционно-генетические исследования по выявлению наследственных заболеваний среди населения Муганской и Ширванской зон показали встречаемость большой талассемии соответственно в 2,89 и 1,30% случаев.

При талассемии описаны многие изменения иммунной системы организма [9, 11, 15, 16]. Интерес представляет роль цитокинов в иммунном ответе у больных с талассемией.

Цель исследования: изучение состояния цитокинового звена иммунитета у женщин с талассемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2005–2009 гг. проведено исследование репродуктивной функции 76 пациенток в возрасте от 16 до 34 лет с талассемией. Средний возраст обследуемых составил $24,8 \pm 4,7$ года. Чаще были женщины в возрастном диапазоне 20–24 лет – 32 (42,11%) больные, реже – в возрасте 30–34 лет – 12 (15,79%), 18 (23,68%) обследованных были в возрасте от 25 до 29 лет и 12 (15,79%) – в возрасте от 30 до 34 лет. Из 76 обследованных женщин у всех наблюдались нарушение менструальной функции, анемия. У 65 (85,5%) пациенток в анамнезе наиболее часто отмечались респираторные заболевания, у 49 (64,4%) – ангины, у 38 (50,0%) – тонзиллиты.

При оценке спектра инфекционных заболеваний, перенесенных пациентками в детском и юношеском возрасте, выявлен высокий инфекционный индекс (отношение общего

числа инфекционных заболеваний к числу обследованных) – 4,9. Обращала на себя внимание высокая частота краснухи – у 33 (43,42%) пациенток.

Под нашим наблюдением находились также 20 беременных с талассемией в сроке беременности от 21–24 до 38–40 нед. Возрастной диапазон их колебался от 21 до 30 лет. Женщины в возрасте 21–26 лет составили 75,0%, в возрасте 27–30 лет – 25,0%.

Контрольную группу составили 42 женщины, из которых 24 были небеременные репродуктивного возраста и 18 – беременные идентичного возраста.

Для уточнения влияния некоторых цитокинов на больных талассемией, причем как в период беременности, так и вне беременности, нами были изучены концентрации γ -интерферона (ИФН), интерлейкина (ИЛ)-2 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови. Для количественного определения содержания ИЛ-2 использована ИФА-тест система фирмы «Цитокин» (СПб, Россия). ФНО- α определяли с помощью ИФА-кита фирмы «Invitrogen Corporation» (США), а уровень интерферон-гамма (γ -ИФН) тестом Human Interferon gamma, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Подсчет лабораторных показателей проводили на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе Chem Well (Awareness Technology, США).

Статистическая обработка полученного цифрового материала выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc (USA). Достоверность сравниваемых величин определяли с помощью коэффициента Стьюдента (t) и относительной доверительной разницы [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из анамнестических данных выявлено, что у матерей обследованных больных течение беременности и родов было часто осложнено гестозами, в то время как у матерей контрольной группы беременность и роды протекали без осложнений. Начало менструаций у больных по возрасту не отличалось от таковых в контроле. Также согласно анамнестическим данным, воспалительные заболевания половых органов перенесли 52 (68,42%) обследованные женщины, среди которых наиболее часто встречались бактериальный вагиноз (40,79%) и рецидивирующий вульвовагинит (27,63%).

У обследованных 76 женщин чаще встречалась промежуточная гетерозиготная бета-талассемия – у 30 (39,47%) женщин и реже альфа-талассемия и дрепаноталассемия (Hbs/q) у 5 (6,58%) пациенток соответственно (рис.1). Следовательно, различные формы бета-талассемии были у 71 (93,42%), альфа-талассемия – у 5 (6,58%) женщин. На момент обследования 39 (51,31%) женщин состояли в браке, 22 (28,95%) не были замужем и 15 (19,74%) были в разводе.

Среди 20 обследованных беременных промежуточная бета-талассемия диагностировалась в 30,0% случаев (6), бета-талассемия минор (малая) – в 45,0% случаев (9) и альфа-талассемия – в 25,0% случаев (5 женщин).

ГИНЕКОЛОГИЯ

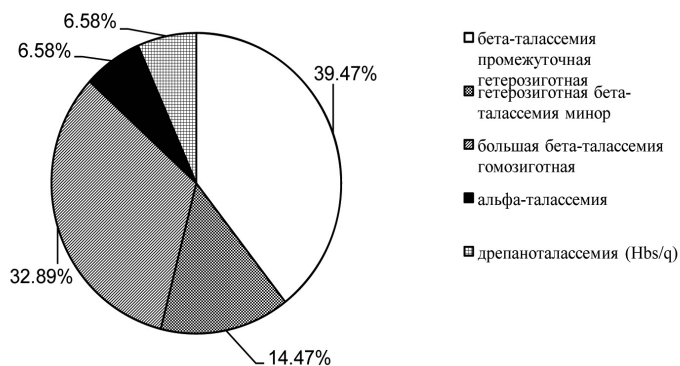


Рис. 1. Частота встречаемости различных форм талассемии у обследованных женщин (n=76)

Таблица 1

Характеристика групп беременных

Показатель	Группа беременных с талассемией (n=20)		Контрольная группа (n=18)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Первобеременные	9	45,0	5	27,8
Повторнобеременные:				
в том числе:	11	55,0	5	50,0
2-я беременность	4	20,0	3	30,0
3-я беременность	5	25,0	2	20,0
4-я беременность	2	10,0	-	-
Первородящие	20	100,0	5	50,0
Повторнородящие	-	-	5	50,0
Выкидыш				
в том числе:	8	40,0	1	10,0
ранний	5	25,0	1	10,0
поздний	3	15,0	-	-
Неразвивающаяся беременность	2	10,0	-	-
Преждевременные роды	1	5,0		

Таблица 2

Средние значения цитокинов у беременных

Цитокины, пг/мл	Группы беременных			
	Беременные с талассемией (n=20)	Контрольная группа (n=18)	Беременные с талассемией (n=20)	Контрольная группа (n=18)
	II триместр		III триместр	
γ-ИФН	64,3±9,7*	18,2±4,2	46,1±3,8*	25,0±3,2
ИЛ-2	40,1±7,4	34,2±8,0	27,8±6,5	33,1±4,6
ФНО-α	72,3±12,7*	26,9±4,3	132,5±27,1*	27,0±4,2

Примечание: * – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой (p<0,05–0,001).

В 57,89% случаев талассемия передавалась от матери, в 42,11% случаев – от отца. Домохозяйки составили 70,0%, служащие – 30,0%. В этой группе первобеременные и первородящие составили 45,0% (9 женщин), повторнобеременные и первородящие 55,0% (11). Среди 11 повторнобеременных у 4 (36,4%) настоящая беременность была второй, у 5 (45,4%) – третьей и у 2 (18,2%) женщин – четвертой беременностью. При этом предыдущие беременности закончились выкидышами, неразвивающейся беременностью и преждевременными родами (табл. 1).

При определении уровней цитокинов у беременных пациенток с талассемией концентрация ИФН достоверно превышала показатели беременных контрольной группы во II –

в 3,5 раза (p<0,001) и в III триместре – в 1,8 раза (p<0,05) (табл. 2).

Аналогичное изменение выявляли в отношении уровня ФНО-α, содержание которого у беременных с талассемией было достоверно высоким соответственно в 2,7 (p<0,001) и в 4,9 (p<0,001) раза. Уровень ИЛ-2 в сыворотке крови основной группы во II триместре был выше контрольных величин на 17,2%, напротив, в III триместре его содержание снижалось на 16,0% в сравнении с контролем. Нужно отметить, что и у здоровых беременных концентрация ИЛ-2 в III триместре была ниже, чем во II триместре. При сравнительном анализе установлено, что разница в содержании данного цитокина во II и III триместрах у беременных с талассемией со-

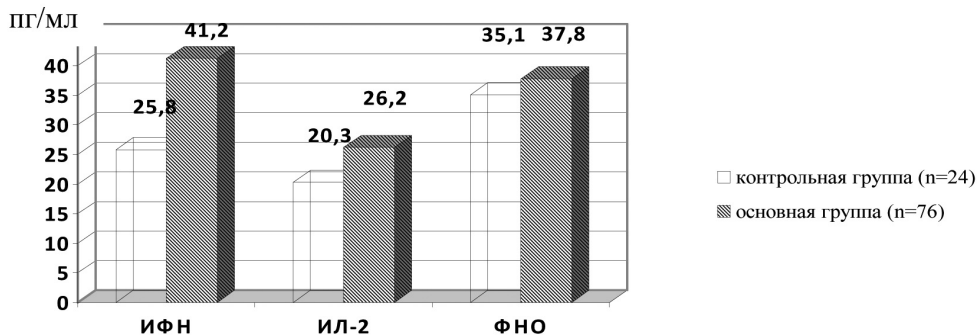


Рис. 2. Относительные величины цитокинового профиля у небеременных

Таблица 3

Концентрации γ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- α у женщин с различными формами талассемии (n=76)

Группы обследованных	Цитокины		
	γ -ИФН, пг/мл	ИЛ-2, пг/мл	ФНО- α , пг/мл
β -талассемия большая (n=25)	44,2 \pm 6,3*	33,0 \pm 5,4*	40,0 \pm 6,4
β -талассемия промежуточная (n=30)	42,0 \pm 5,2*	27,8 \pm 2,5*	36,0 \pm 7,1
β -талассемия малая (n=11)	38,4 \pm 6,3	26,2 \pm 2,9	36,2 \pm 3,7
β -дрепано-талассемия (n=5)	35,6 \pm 3,1*	26,9 \pm 2,6	36,7 \pm 4,0
α -талассемия (n=5)	40,1 \pm 3,3*	23,5 \pm 2,2	36,6 \pm 2,5
Контрольная группа (n=24)	25,8 \pm 5,2	20,3 \pm 4,5	35,1 \pm 2,4

Примечание: * – статистическая достоверность различий с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

ставила в среднем 12,3 пг/мл, в контрольной группе – 1,1 пг/мл.

При проведенном анализе количества цитокинов в сыворотке крови беременных в зависимости от формы талассемии выявлено, что максимальные показатели ИФН и ФНО- α отмечались у 3 (50,0%) беременных с промежуточной, у 1 (11,1%) с малой β -талассемией и у 1 (20,0%) α -талассемией.

У небеременных с талассемией уровень всех 3 определяемых цитокинов был выше контрольных, но при этом достоверно высоким было содержание ИФН (рис. 2).

Так, у больных с талассемией концентрация ИФН в среднем превышала контрольные в 1,6 раза ($p < 0,05$), разница в количестве ИЛ-2 и ФНО- α составила 29,1% и 7,7%.

В процессе исследования выявлено, что максимально высокие количества цитокинов определялись у женщин с β -талассемией (табл. 3).

Результаты исследования концентрации цитокинов выявили достоверное увеличение ИФН и ИЛ-2 у больных с большой β -талассемией в сравнении со здоровыми женщинами в среднем в 1,7 и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно. У женщин с этой формой талассемии ФНО также был повышен в 1,1 раза. У пациенток с промежуточной β -талассемией средний уровень ИФН достоверно превышал контрольные показатели в 1,6 раз ($p < 0,05$), ИЛ-2 – в 1,4 раза ($p < 0,05$), количество же ФНО существенно не отличалось.

При малой β -талассемии количество ИФН, так же как и в предыдущих двух группах в сравнении с контрольными величинами было достоверно высоким (в 1,5 раза, $p < 0,05$), однако уровень ИЛ-2 и ФНО незначительно превышали контрольные показатели – в 1,3 и 1,0 раза соответственно. У больных с дрепано- и α -талассемией достоверно высокий уровень ИФН сопровождался умеренным повышением ИЛ-2 и ФНО.

Таким образом, на основании определения уровня γ -ИФН, ИЛ-2 и ФНО- α изменения цитокинового профиля выражались высокой концентрацией ИФН и повышенным содержанием ИЛ-2 у женщин со всеми формами талассемии, а также умеренно повышенным количеством ФНО- α у больных большой β -талассемией.

Выявленный повышенный синтез ИЛ-2, γ -ИФН и ФНО- α у женщин репродуктивного возраста с талассемией выявил, что наибольшие сдвиги в цитокиновом профиле наблюдались при β -талассемии. Наши данные согласуются с результатами Э.А. Кадымовой [7], которая изучала состояние иммунитета у больных с различными формами талассемии. Несмотря на то что автором не были определены концентрации цитокинов, однако установлено, что при талассемии, особенно ее β -формах имеет место дисбаланс между Т- и В-звеньями иммунитета.

Результаты исследования концентрации цитокинов у беременных позволили выявить повышенное содержание ИФН, ИЛ-2 и ФНО во II триместре, а в III триместре высокие концентрации ИФН и ФНО сопровождалось снижением ИЛ-2. Повышенный уровень ИЛ-2 у беременных во II триместре указывал на более выраженный воспалительный процесс в ткани печени, который в III триместре носил умеренный характер. Обращал на себя внимание высокий уровень γ -ИФН в обоих триместрах. При этом отмечалась разная динамика изменения этого цитокина: если в контрольной группе содержание его по мере продолжения беременности повышалось, то у беременных с талассемией оно снижалось, однако, продолжая оставаться высоким, в сравнении с контрольными величинами. γ -ИФН, как известно, синтезируется в сыворотке крови больных в ответ на высокую вирусную нагрузку, являясь универсальным эндогенным иммуномодулятором, оказывает противовирусный, антипролиферативный эффект.

Высокий уровень γ -ИФН способствует поддержанию воспалительного процесса в очаге поражения, повышению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих пораженные ткани.

Следует отметить, что исследования по изучению иммунного ответа при талассемии в целом и при беременности на фоне талассемии в частности, носят противоречивый характер. Полученные нами данные свидетельствуют, что нарушение иммунного статуса у женщин с талассемией вне и во время беременности характеризовалось активизацией Т-клеточного звена иммунитета, следствием которого, вероятно, явился выявленный гиперсинтез ИЛ-2, γ -ИФН.

Таким образом, увеличение в периферической крови содержания ИЛ-2, ФНО- α и γ -ИФН, по-видимому, свидетельствовало об активации иммунокомпетентных клеток, прежде всего Th I типа.

Стан цитокинової системи у жінок із таласемією

М.С. Мусаєва

Наведені результати вивчення стану цитокинового ланцюга імунітету в жінок із таласемією. Під спостереженням перебували 76 невагітних і 20 вагітних. Визначені концентрації γ -інтерферону (ІФН), інтерлейкіну (ІЛ)-2 і фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) у сироватці крові. Збільшення в периферійній крові вмісту ІЛ-2, ФНП- α і γ -ІФН свідчило про активацію імунітокомпетентних клітин, насамперед, Th I типу.

Ключові слова: вагітні, цитокинова система, таласемія.

Condition of cytokine systems in pregnant women with thalassemia

M.S. Musaeva

We observed 76 nonpregnant and 20 pregnant women. The concentrations of γ -interferon (γ -IFN), interleukin (IL) -2 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in serum of blood are defined. The increase in the peripheral blood of IL-2, TNF- α , and γ -IFN, seem to point to the activation of immunocompetent cells, especially Th I type.

Key words: pregnant women, cytokine system, thalassemia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Əsədov Ç., Məmmədova T. Talassemiya Azərbaycanı / "Talassemiyanın aktual problemləri" beynəlxalq konfransın materialları, . Bakı, 2007. – 10–11 May, s. 15–22.
2. Həsənova A. Talassemiya Azərbaycanı – əsas mərhələlər / Mater. of International conference "Actual problems of thalassemia". 10–11 May. – 2007. – Bakı. – 2007. – P. 162.
3. Акперова Г.А. Сравнительный анализ врожденных патологий в Муганской и Ширванской зонах Азербайджана // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 8. – www.rae.ru
4. Ахундова А.М. Талассемия. Баку. – 1972.
5. Газиев Д.Г. Клинико-популяционные исследования альфа-талассемии (по наблюдениям в Азербайджанской ССР): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1984.
6. Гланц Ст. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика. – 1999. – 200 с.
7. Кадымова Э.А. Лечение больных талассемией с применением спленэктомии. – Баку. – 1996. – 119 с.
8. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогонова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 46–50.
9. Наследственные анеми и гемоглобинопатии / Под ред. Ю.Н. Токарева. – М.: Медицина. – 1983. – 336 с.
10. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин. – М.: МИА. – 2009. – 680 с.
11. Руководство по клиническому лечению талассемии II издание / Международная Федерация Талассемии. – 2007. – 202 с.
12. Рустамов Р.Ш., Гаибов Н.Т., Кулиева Н.М., Ахмедова А.Ю. Распространение наследственных гемоглобинопатий в Азербайджане // Пробл. гематол. – 1981. – № 9. – С. 12–16.
13. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. – М.: Трида. – 2005. – 816 с.
14. Borgna-Pignatti C. The life of patients with thalassemia major // Haematologica. – 2010. – Vol. 95, № 3. – P. 345–348.
15. Borgna-Pignatti C., Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis / In Wintrobe's Clinical Hematology. Volume 42. 11th edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 2004. – P. 1319–1365
16. Borgna-Pignatti C. Cappelini M.D., De Stefano P., Del Vecchio G.C. et al. Survival and complications in thalassemia // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2005. – Vol. 1054. – P. 40–47.
17. Cao A. Quality of life and survival of patients with Beta-thalassemia // Major Haematologica. – 2004. – Vol. 89. – P. 1157–1159.
18. Cunningham M.J. Update on thalassemia: clinical care and complications // Pediatr Clin North Am. – 2008. – Vol. 55. – № 2. – P. 447–460.