

ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА У ЖЕНЩИН С ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Айзикович Б.И., Верба О.Ю., Ким Д.М., Айзикович И.В.

Медицинский центр «Авиценна», Новосибирск, Россия (630099, г. Новосибирск, Красный проспект, 35)
overba@mail.ru

В работе представлены результаты исследования показателей активности эритропоэза у 110 женщин с вторичным бесплодием на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний внутренних половых органов. Воспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы, тормозя пролиферацию клеток. Все это, возможно, приводит к развитию анемического состояния в организме при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе внутренних половых органов. При оценке состояния эритропоэза у пациенток с бесплодием было обнаружено, что увеличение фракций юных и зрелых ретикулоцитов тесным образом связано с изменением запасов железа в организме.

Ключевые слова: ретикулоциты, железо, воспаление, вторичное бесплодие.

INDICATORS OF ACTIVITY IN WOMEN WITH ERYTHROPOIESIS SECONDARY INFERTILITY INFECTIOUS AND INFLAMMATORY GENESIS

Aizikovich B.I., Verba O.Yu., D.M. Kim., Aizikovich I.V.

*Medical Center «Avicenna», Novosibirsk
Novosibirsk Russia (630099, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 35) overba@mail.ru*

The paper presents results of research activity indicators of erythropoiesis in 110 women with secondary infertility with chronic infectious-inflammatory diseases of internal genital organs. Phlogistic cytokines exert its inhibiting influence on erythropoietin receptors and related with it endocellular sentinel transductional mechanisms and inhibit cell proliferation. All of this probably lead to anemic state with chronic infectious-inflammatory diseases, particularly internal genital organs. In assessing the state of erythropoiesis in patients with infertility, it was found that increasing fractions of young and mature reticulocytes are closely related to changes in body iron stores.

Key words: reticulocytes, iron, inflammation, secondary infertility.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания внутренних половых органов у женщин являются одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Это связано с их широкой распространенностью, прогрессирующим течением, высокой частотой осложнений, приводящих к снижению репродуктивного здоровья (вторичному бесплодию) женщин [6; 7]. Принято различать три основные группы причин женского бесплодия: расстройство овуляции – 35–40%; трубные факторы – 20–30%; различные

гинекологические заболевания – 15–25% [4]. Часто тяжесть течения воспалительных заболеваний внутренних половых органов коррелирует с наличием иммунной дисфункции и анемического синдрома [1].

Одним из направлений в изучении анемического синдрома у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов является разработка новых подходов диагностики железодефицитных состояний и активности ретикулопоэза. Современные тесты, используемые в клинической практике, часто недостаточны для оценки нарушений обмена железа, причин их возникновения и решения вопроса этиопатогенетической терапии. Уровень железа в сыворотке крови – наиболее важный индикатор, позволяющий оценить как дефицит, так и избыток его в организме. Маркером эритропоэтической активности является количество и фракционный состав ретикулоцитов крови. По оценке состояния ретикулопоэза возможно характеризовать степень нарушения костномозгового кроветворения при хронической воспалительной патологии [1; 5].

Цель работы – изучение взаимосвязи между концентрацией железа сыворотки крови и показателями ретикулограммы у пациенток с бесплодием воспалительного генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 110 женщин (ср. возраст $33,1 \pm 0,5$ лет), у которых продолжительность бесплодия варьировала от 2 до 16 лет (ср. величина $6,5 \pm 2,1$ лет). По данным анамнеза, у 63,2% женщин отмечалось развитие беременности в прошлом, тогда как у 36,8% пациенток репродуктивная функция была нарушена полностью, и возникновение беременности в естественных условиях не происходило. Кроме того, у большинства обследованных женщин (78,4%) регистрировались те или нарушения проходимости маточных труб. При этом наличие спаек в брюшной полости было выявлено в 76% случаев, в 25,6% случаев диагностировался эндометриоз I/II степени. Наиболее частой патологией органов мочеполовой системы в анамнезе пациенток были: эрозии шейки матки у 27,2%; воспалительные заболевания придатков матки у 11,2%; хронический пиелонефрит у 14,5%, а также хронический цистит у 3,6%.

Среди сопутствующих экстрагенитальных заболеваний преобладали: хронический тонзиллит у 27,2%; хронический гастрит и язвенная болезнь у 18,1%; хронический холецистит у 9,2% и хронический энтероколит у 9,2%.

В качестве группы сравнения были обследованы 36 практически здоровых женщин аналогичного возраста, не страдающих хронической воспалительной патологией урогенитального тракта.

Всем пациенткам проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее бактериологическое исследование отделяемого из уретры и шейки матки, УЗИ органов малого таза, брюшной полости, почек, диагностику инфекций, гематологическое исследование.

Все исследования выполнялись в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266.

Определение общего числа ретикулоцитов (RTC) осуществлялось методом проточной цитофлуорометрии с помощью диагностических наборов «Retic-COUNT» и «Retic-COUNT Control» (Becton Dickinson), где основным компонентом является Triazole Orange Reagent, который обладает способностью связываться как с ДНК, так и РНК, формируя при этом флуоресцирующий нуклеотид-реагиновый комплекс. Метод позволяет оценивать количество ретикулоцитов разной степени зрелости. Уровень адекватности ретикулоцитарной реакции при развитии анемии рассчитывали по величине ретикулоцитарного индекса (РИ) с поправкой на результаты гемоглобина и индексу сдвига ретикулоцитов (ИС RTC) «влево» [5].

Общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) и содержание сывороточного железа (СЖ) оценивали биохимическим методом с помощью наборов фирмы «Lahema» (Чехия). Полученные данные (ОЖСС, СЖ) использовали при расчете коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ) [5].

Математическая обработка результатов проводилась методами описательной статистики [2] на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 6.0 for Windows» (StatSoft, США). Данные представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок средних (m). Достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ретикулоцитарных параметров (табл. 1), таких как абсолютное и относительное количество ретикулоцитов (RTC), юные ретикулоциты, ретикулоцитарный индекс (РИ) и индекс сдвига ретикулоцитов (ИС RTC) «влево» показал, что у пациенток с

бесплодием величина RTC в периферической крови достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин из контрольной группы. Это, по всей вероятности, означает напряжение эритропоэтической активности костного мозга у пациенток с бесплодием. При этом РИ у них в 1,42 раза ниже по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечается и для ИС RTC.

Таблица 1 – Состояние ретикулоцитарных параметров и показатели метаболизма железа у практически здоровых женщин (контроль) и пациенток с бесплодием (M±m)

Показатели	Группы обследованных женщин		p < 0,05–0,01
	контроль	пациентки	
RTC x 10 ⁹ /л	127,1 ± 3,37	147,9 ± 9,41	0,05
RTC ‰	25,5 ± 2,52	35,0 ± 2,55	0,05
RTC ‰ (юные)	3,55 ± 0,58	3,43 ± 0,53	-
РИ	2,51 ± 0,22	1,77 ± 0,12	0,05
ИС RTC (влево)	0,50 ± 0,10	0,38 ± 0,07	-
СЖ мкмоль/л	15,7±1,7	9,57±1,139	0,05
ОЖСС мкмоль/л	71,5±2,4	57,08±3,598	0,05
КНТ %	21,6±1,23	24,21±2,805	-

Известно, что состояние ретикулоцитарных индексов отражает метаболизм железа в организме, встраивание микроэлемента в гемоглобин и функциональную доступность железа для эритропоэза [9].

Оценка состояния метаболизма железа (табл. 1) по таким показателям, как СЖ, ОЖСС и КНТ, свидетельствует, что у пациенток с бесплодием уровень сывороточного железа и величина ОЖСС достоверно ниже соответственно в 1,64 и 1,25 раза по сравнению с женщинами из группы контроля. Уровень сывороточного железа у пациенток варьировался от 8,8 до 14,9 мг/л. Анализируя полученные значения, удалось обнаружить положительную корреляцию между концентрацией СЖ и РИ ($r = + 0,53$), юными RTC ($r = + 0,71$) и зрелыми RTC ($r = - 0,82$). Можно предположить, что увеличение фракций юных и зрелых RTC тесно связано с изменением в сыворотке запасов железа у пациенток с бесплодием. Поскольку напряжение метаболизма железа (предлатентный и/или латентный дефицит) у пациенток с бесплодием на фоне снижения эритропоэтической активности

может быть связано с наличием сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний, снижением адаптационных механизмов. Известно, что провоспалительные цитокины (TNF α , IL-6) не только способствуют снижению продукции эритропоэтина, пролиферации эритроидных предшественников, продолжительности жизни эритроцитов, но и оказывают большое влияние на метаболизм железа, определяя так называемый ретикулоэндотелиальный блок с дефектом доставки железа в костный мозг [3].

В настоящее время молекулярный механизм этого эффекта не совсем ясен, но предполагается, что острофазовый пептид гепсидин [8], продукция которого индуцируется воспалительными цитокинами, активирует захват железа макрофагами и уменьшает его доступ в костный мозг [10]. Кроме этого, воспалительные цитокины оказывают ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток. Все это, возможно, приводит к развитию анемического состояния в организме при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе внутренних половых органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя результаты оценки состояния показателей активности эритропоэза при вторичном бесплодии у женщин, можно предположить, что увеличение фракций юных и зрелых RTC тесно связано с изменением в сыворотке запасов железа, уровень которого у пациенток с бесплодием значимо снижен. Полученные при исследовании ретикулоцитарные параметры могут быть информативны в качестве дополнительного критерия диагностики нарушений эритропоэза при хронической патологии воспалительного генеза.

Список литературы

1. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М. : Наука, 2001. – 165 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
3. Елкманн Е., Фандрей Я., Пагел Х. Ингибирование продукции эритропоэтина провоспалительными цитокинами // Гематология и трансфузиология. – 1997. – Т. 42. – № 1. – С. 16–19.

4. Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов // *Акушерство и гинекология*. – 2001. – № 3. – С. 33–39.
5. Луговская С.А. [и др.]. *Лабораторная гематология*. – М. : Наука, 2006. – 150 с.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология : руководство для врачей*. – М. : ООО МИА, 2000. – 592 с.
7. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза // *Гинекология*. – 2001. – Т. 1. – № 3. – С. 12–14.
8. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. Hpcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P. 2461–2463.
9. Watanabe K., Kawai Y., Takeuchi K., Shimizu N. Reticulocyte maturity as an indicator for estimating qualitative abnormality of erythropoiesis // *Journal of Clinical Pathology*. – 1994. – Vol. 47. – P. 736–739.
10. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – № 10. – P. 1011–1023.

Рецензенты:

Антонов Александр Рудольфович, д.м.н., профессор, директор Новосибирского центра повышения квалификаций работников здравоохранения Министерства здравоохранения Новосибирской области, г. Новосибирск.

Сафронов Игорь Дмитриевич, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии Новосибирского государственного медицинского университета ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, г. Новосибирск.