

УДК 612.621.31+756.353.4]:618.1

**ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА  
У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА***Ю. А. Лызикова, Е. И. Рублевская, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина***Гомельский государственный медицинский университет**

В статье приведены результаты исследования уровня стероидных и гонадотропных гормонов, пролактина, провоспалительных цитокинов у пациенток с патологией репродуктивной функции и контрольной группы. У половины пациенток основной группы диагностировано повышение порогового уровня прогестерона, у 32,14 % пациенток, проходящих прегравидарную подготовку, выявлена гиперандрогения. Уровень провоспалительных цитокинов был в пределах нормальных значений как в основной, так и в контрольной группах.

Ключевые слова: прогестерон, невынашивание, замершая беременность, цитокины.

**INDICATORS OF HORMONAL AND CYTOKINE STATUS  
IN FEMALE PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE***Yu. A. Lyzikova, E. I. Rublevskaya, E. V. Voropaev, O. V. Osipkina***Gomel State Medical University**

The article presents the results of the study of the levels of steroid and gonadotropin-releasing hormones, prolactin, pro-inflammatory cytokines in female patients with reproductive disorders and those of the control group. Half of the patients of the study group revealed an increase in the threshold level of progesterone, and 32.14% of the female patients of the control group undergoing pregravid preparation detected hyperandrogenia. The level of proinflammatory cytokines was within the normal range in both the study and control groups.

Key words: progesterone, miscarriage, missed abortion, cytokines.

**Введение**

Нарушение репродуктивной функции является актуальной медико-социальной проблемой. Согласно статистическим данным, с проблемами бесплодия сталкивается каждая седьмая пара, а количество случаев невынашивания беременности неуклонно увеличивается. Патофизиология невынашивания многообразна и включает плодные и материнские факторы. К материнским факторам относят патологию матки, эндокринные нарушения, иммунологические причины и тромбофилические расстройства [1].

Наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе во многом определяет течение последующей беременности. Так, риск повторного выкидыша возрастает после первого на 20 %, после второго — на 28 % и после третьего — на 43 %. По данным зарубежных литературных источников, от 17 до 22 % всех клинически подтвержденных беременностей закончатся самопроизвольным выкидышем [2].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме невынашивания, у 40 % супружеских пар причина привычного невынашивания остается невыясненной.

Согласно литературным данным, нарушения в женской репродуктивной сфере наиболее часто связывают с эндокринной патологией и гинекологическими заболеваниями. Однако даже при излечении заболеваний в ряде случаев репродуктивная функция не восстанавливается.

Предполагается, что иммунная система принимает активное участие в процессе имплантации, адгезии и инвазии трофобласта и, как следствие, нормального развития беременности [3]. Созревание ооцитов также происходит под воздействием гормонов и под контролем клеток иммунной системы: иммунокомпетентные клетки способны экспрессировать рецепторы к половым гормонам. Циклические изменения уровня гормонов приводят к изменению функций иммунокомпетентных клеток не только на местном, но и на системном уровне, что проявляется изменением концентрации сывороточных цитокинов или интенсивности их продукции циркулирующими лимфоцитами. В свою очередь, продуцируемые цитокины влияют на продукцию половых гормонов.

В последние годы появилось много исследований, посвященных иммуномодулирующей роли прогестерона в лечении невынашивания беременности. В частности, в них указывается, что прогестерон ингибирует цитотоксичность натуральных киллеров, оказывая противоабортивное действие. Предполагается, что при снижении уровня прогестерона увеличивается агрессивный клон клеток и продукция провоспалительных цитокинов, что ведет к прерыванию беременности. Однако в нескольких зарубежных исследованиях продемонстрировано, что использование прогестерона не уменьшает частоту невынашивания у пациенток с самопроиз-

вольным выкидышем [4]. Делая такой вывод, авторы обращают внимание, что для пациенток с привычным невынашиванием назначение прогестерона в первом триместре беременности является предпочтительным. Возможно, прогестерон способен угнетать противовоспалительную активность, что может быть полезным в профилактике не только самопроизвольных выкидышей, но и преждевременных родов [5].

Предполагается, что невынашивание беременности может быть ассоциировано с несоответствием ответа эндометрия в имплантационный период, однако не все пациентки с потерями беременности демонстрируют дефекты окна имплантации и только у части из них снижена концентрация прогестерона [6]. В исследованиях А. А. Нубое доказано, что применение прогестерона не влияет на частоту своевременного родоразрешения после применения вспомогательных репродуктивных технологий, поэтому автор рекомендует отказаться от назначения препаратов прогестерона пациенткам без доказанного дефекта лютеиновой фазы [7].

Несмотря на недостаточное понимание патофизиологии потерь беременности, прогестерон продолжает широко использоваться для предотвращения невынашивания без предварительного изучения его уровня в сыворотке крови.

#### **Цель работы**

Оценить уровень стероидных и гонадотропных гормонов, пролактина и провоспалительных цитокинов у пациенток репродуктивного возраста.

#### **Материал и методы**

Для проведения исследования обследованы пациентки репродуктивного возраста с патологией репродуктивной функции: невынашиванием беременности, бесплодием, замершей беременностью. Контрольную группу составили женщины репродуктивного возраста без патологии репродуктивной системы: пациентки, обратившиеся с целью установки внутриматочного контрацептивного средства или для прегравидарной подготовки.

В сыворотках крови методом иммуноферментного анализа оценены концентрации цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН) и гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон, пролактин, эстрадиол).

Концентрацию цитокинов и гормонов в сыворотке крови проводили с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» и ООО «Хема» (Россия) (согласно инструкции производителей) и микропланшетного фотометра «Sunrise Тесап» (Австрия).

В качестве центральной тенденции все количественные показатели представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки — нижний (0,25) и верхней квартили. Результаты представлены в виде (0,25–0,75). Анализ дан-

ных проводился с помощью пакета «MedCalc» версии 12.7.7.0. Определение достоверности различий для анализируемых групп проверяли по критерию Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовали непараметрический критерий Фишера. Для оценки корреляции между независимыми переменными использован коэффициент Спирмена. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Все обследованные были разделены на две группы. В основную вошли 12 (30,00  $\pm$  7,25 %) пациенток с нарушением репродуктивной функции, в группу сравнения — 28 (70,00  $\pm$  7,25 %) пациенток.

Среди пациенток основной группы у 5 (41,6  $\pm$  14,86 %) была замершая беременность, у 3 (25,00  $\pm$  13,06 %) — бесплодие, у 1 (8,30  $\pm$  8,30 %) — самопроизвольный выкидыш и замершая беременность, у 1 (8,30  $\pm$  8,30 %) — самопроизвольный выкидыш, у 1 (8,30  $\pm$  8,30 %) — замершая беременность и вторичное бесплодие, у 1 (8,30  $\pm$  8,30 %) — аномальное маточное кровотечение.

В группе сравнения 9 (32,14  $\pm$  8,83 %) пациенток выполнили репродуктивную функцию и обратились для установки внутриматочного контрацептивного средства, 19 (67,86  $\pm$  8,83 %) проходили обследование с целью прегравидарной подготовки.

Возраст пациенток варьировал от 21 до 39 лет и составил в среднем в основной группе 28,6  $\pm$  4,5 года, в контрольной группе — 27,6  $\pm$  4,4 года. При изучении особенностей соматического анамнеза было выявлено, что среди пациенток с нарушением репродуктивной функции отмечается достоверно частое увеличение обострений простудных заболеваний ( $n = 9,75$ ;  $0 \pm 8,3$  %, OR = 100,42; (4,68–2152),  $p = 0,003$ ). Хронический пиелонефрит в анамнезе был у 1 (8,3  $\pm$  8,3 %) пациентки основной группы (OR = 7,43 (0,28–196);  $p = 0,229$ ), у 1 (3,57  $\pm$  3,57 %) пациентки контрольной группы была язвенная болезнь 12-перстной кишки (OR = 1,36 (0,05–35,87);  $p = 0,85$ ).

Как следует из полученных данных, статистически значимыми клиническими факторами в развитии нарушений репродуктивной функции являются частые простудные заболевания.

Среди гинекологических заболеваний в контрольной группе отмечено достоверное увеличение патологии шейки матки ( $n = 12$  (42,86  $\pm$  9,52 %); OR 6,37 (1,23–33,03);  $p = 0,03$ ). Среди пациенток контрольной группы у 1 (3,57  $\pm$  3,51 %) диагностирована CIN III, у 11 (39,29  $\pm$  9,23 %) — псевдоэрозия шейки матки. В основной группе псевдоэрозия шейки матки диагностирована у 2 (16,67  $\pm$  11,24 %) пациенток. Хронический сальпингоофорит встречался у 2 (16,67  $\pm$  16,67 %) па-

циенток основной группы и у 1 ( $3,57 \pm 3,51$  %) — контрольной ( $OR = 5,4$  ( $0,43-66,29$ ),  $p = 0,18$ ).

Концентрация ИЛ-2 была в пределах нормы у всех обследованных пациенток обеих групп, что противоречит литературным данным.

В основной группе концентрация ИЛ-1 составила  $0,0$  ( $0,0-2,15$ ) пг/мл, в контрольной —  $0,0$  ( $0,0-3,52$ ) пг/мл,  $p = 0,54$ .

Концентрация ФНО была в пределах нормы в обеих группах:  $0,0$  ( $0,0-0,0$ ) пг/мл в основной,  $0,0$  ( $0,0-0,09$ ) пг/мл в контрольной,  $p = 0,85$ .

В обеих группах концентрация ИФН также была в пределах пороговых значений:  $0,0$  ( $0,0-1,14$ ) пг/мл в основной группе и  $0,0$  ( $0,0-0,81$ ) пг/мл в контрольной,  $p = 0,9$ .

Концентрация ЛГ составила  $5,67$  ( $4,58-7,23$ ) ММЕ/мл в основной группе,  $6,82$  ( $3,62-10,10$ ) ММЕ/мл — в контрольной,  $p = 0,54$ . Повышение уровня ЛГ диагностировано у 2 ( $16,67 \pm 11,24$  %) пациенток основной группы.

Достоверных различий между группами по концентрации ФСГ не выявлено: в основной группе она составила  $4,93$  ( $3,90-5,63$ ) ММЕ/мл, в контрольной —  $5,54$  ( $2,76-6,80$ ) ММЕ/мл,  $p = 0,54$ .

Показатели концентрации пролактина достоверно не различались между группами и составили  $246,77$  ( $164,35-547,96$ ) мМЕ/л в основной группе,  $254,03$  ( $156,05-366,58$ ) мМЕ/л — в контрольной,  $p = 0,64$ . Гиперпролактинемия диагностирована у 1 ( $8,3 \pm 8,3$  %) пациентки основной группы с бесплодием. Следует отметить, что у этой же пациентки диагностировано повышение уровня ЛГ —  $20,12$  мМЕ/мл, ФСГ —  $20,56$  мМЕ/мл, прогестерона — выше  $300$  нмоль/л.

Концентрация тестостерона в основной группе составила  $2,43$  ( $1,93-3,73$ ) нмоль/л и  $2,18$  ( $1,82-3,91$ ) нмоль/л — в контрольной,  $p = 0,53$ . В то же время превышение пороговой концентрации тестостерона диагностировано у 10 ( $25,00 \pm 6,85$  %) обследованных: у 9 ( $32,14 \pm 8,99$  %) пациенток контрольной группы, проходивших прегравидарную подготовку, и у 1 ( $8,33 \pm 8,33$  %) пациентки основной группы с замершей беременностью в анамнезе ( $p = 0,23$ ).

Концентрация эстрадиола составила  $0,18$  ( $0,14-0,20$ ) нмоль/л в основной группе и  $0,21$  ( $0,17-0,25$ ) нмоль/л — в контрольной,  $p = 0,12$ . Гипоэстрогения диагностирована у 1 ( $8,3 \pm 8,3$  %) пациентки основной группы с замершей беременностью в анамнезе.

Концентрация прогестерона в основной группе составила  $79,15$  ( $14,17-300$ ) нмоль/л, в контрольной —  $95,00$  ( $23,90-300$ ) нмоль/л,  $p = 0,8$ . В основной группе у 6 ( $50,00 \pm 5,8$  %) пациенток диагностирован рост уровня прогестерона выше порогового значения, в контрольной группе — у 10 ( $35,71 \pm 9,2$  %), 2 пациентки контрольной группы на момент взятия крови на прогестерон были беременными, поэтому патологическое

повышение прогестерона диагностировано у 8 ( $28,57 \pm 8,69$  %) пациенток контрольной группы ( $p = 0,34$ ). Снижение прогестерона диагностировано у 1 ( $8,3 \pm 8,3$  %) пациентки основной группы. Статистически значимой связи между уровнями ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона и уровнем прогестерона выявлено не было.

### Выводы

1. Среди пациенток с патологией репродуктивной функции достоверно чаще наблюдаются эпизоды простудных заболеваний ( $p = 0,003$ ).

2. Высокая частота патологии шейки матки отмечена у пациенток контрольной группы ( $p = 0,03$ ).

3. У пациенток обеих групп отмечены нормальные показатели концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

4. Показатели концентрации тестостерона у пациенток обеих групп достоверно не различались, однако превышение уровня пороговой концентрации тестостерона в 3,9 раза чаще встречалось у пациенток, проходивших прегравидарную подготовку перед первой беременностью ( $p = 0,23$ ).

5. Гипоэстрогения диагностирована у 1 ( $8,3 \pm 8,3$  %) пациентки основной группы с замершей беременностью в анамнезе.

6. Повышение уровня ЛГ диагностировано у 2 ( $16,67 \pm 11,24$  %) пациенток основной группы, достоверных различий между группами по концентрации ФСГ не выявлено ( $p = 0,54$ ).

7. Снижение уровня прогестерона диагностировано у 1 ( $8,3 \pm 8,3$  %) пациентки основной группы, в то время как повышение показателей пороговых концентраций прогестерона зарегистрировано у половины пациенток с патологией репродуктивной функции и у  $28,57 \pm 8,69$  % пациенток контрольной группы ( $p = 0,34$ ).

### Заключение

Патология репродуктивной функции ассоциирована с частыми эпизодами простудных заболеваний, что требует мультидисциплинарного подхода к охране репродуктивного здоровья.

Несмотря на тенденцию рассматривать репродуктивные нарушения как результат патологического иммунного ответа и снижение уровня прогестерона, полученные нами данные это опровергают и являются основанием для дальнейших исследований по изучению причин повышения уровня прогестерона и их роли в развитии патологии репродукции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial / M. D. Stephenson [et al.] // Human Reproduction. — 2010. — Vol. 25, № 9. — P. 2203–2209.
2. Recurrent miscarriage: etiology, management and prognosis / T. Li [et al.] // Human Reproduction Update. — 2002. — № 8(5). — P. 463–481.
3. Есина, Е.В. Роль иммунных взаимодействий в развитии бесплодия: обзор литературы / Е.В.Есина, Н.Ю.Логина, О.С.Аляутдина // ПМЖ. — 2013. - № 1. - С.44-48.
4. Szekeres-Bartho, J. Progesterone therapy for recurrent miscarriage / J. Szekeres-Bartho, J. Balasch // Human Reproduction Update. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 27–35.

5. Production of IL-4 and leukemia inhibitory factor by T cells of the cumulus oophorus a favorable microenvironment for pre-implantation embryo development / M. P. Piccini [et al.] // European Journal of Immunology. — 2001. — № 31. — P. 2431–2437.

6. Groom, K. M. Pharmacological prevention of prematurity / K. M. Groom // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology. — 2007. — № 21. — P. 843–856.

7. Li, T. C. Endometrial factors in recurrent miscarriage / T. C. Li, E. M. Tuckerman, S. M. Laird // Human Reproduction Update. — 2002. — № 1. — P. 43–52.

8. Progesterone — supplementation during early gestation after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled study / A. A. Nyboe [et al.] // Human Reproduction. — 2002. — № 2. — P. 357–361.

Поступила 06.02.2017

УДК 616.12-008.313

## ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТЕОУСЛОВИЙ

А. Н. Цырульникова<sup>1</sup>, А. Е. Воропаева<sup>2</sup>, А. Н. Алейникова<sup>1</sup>, В. Н. Доценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

**Цель:** проанализировать влияние различных метеорологических условий: относительной влажности воздуха, атмосферного давления, атмосферных осадков — на частоту развития пароксизмов ФП.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 259 пациентов, которые поступили в кардиологическое отделение Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи с пароксизмом фибрилляции предсердий в период с ноября 2015 года по январь 2016 года включительно.

**Результаты.** Определена частота развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в зависимости от таких метеоусловий, как атмосферное давление, относительная влажность воздуха, облачность и осадки.

**Заключение.** Метеорологические условия оказывают непосредственное влияние на возникновение пароксизма фибрилляции предсердий. Установленными факторами риска в данном случае являются повышенная относительная влажность воздуха, похолодание и резкое выпадение осадков и перепады атмосферного давления. Также отягощающим фактором в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий является возраст пациентов старше 56 лет и сочетание ишемической болезни и артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, метеочувствительность, метеоусловия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

## THE INCIDENCE OF PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING ON WEATHER CONDITIONS

A. N. Tsyrunnikova<sup>1</sup>, A. E. Voropaeva<sup>2</sup>, A. N. Aleynikova<sup>1</sup>, V. N. Dotsenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Hospital of Emergency Medical Care

**Objective:** to analyze the influence of different meteorological conditions: relative air humidity, atmospheric pressure, precipitation on the incidence of development of AF paroxysms.

**Material and methods.** The study involved 259 patients with AF paroxysms who were admitted into the Cardiology ward of Gomel City Clinical Hospital of Emergency Medical Care during the period from November 2015 to January 2016.

**Results.** We have determined the incidence of development of AF paroxysms depending on such weather conditions as atmospheric pressure, relative air humidity, cloudiness, and precipitation.

**Conclusion.** Meteorological conditions have a direct effect on the occurrence of AF paroxysms. The determined risk factors in this case are: high relative humidity, fall of temperature and harsh precipitation and changes in atmospheric pressure. Also, the aggravating factor in the development of AF paroxysms was age of patients over 56 and a combination of coronary heart disease and hypertension.

**Key words:** atrial fibrillation, weather sensitivity, weather conditions, arterial hypertension, ischemic heart disease.

### Введение

Актуальность изучения связи между метеоусловиями и здоровьем человека приобретает особую значимость в связи с изменением климата [1]. Непостоянство погодных условий, таких как атмосферное давление, температура, влажность, скорость и направление ветра, осадки могут нарушать привычную жизнь метеочувствительных людей: вызывать обостре-

ние хронических заболеваний, увеличивать число случаев депрессии, сезонных аффективных расстройств, провоцировать возникновение головной боли, мигрени и других симптомов [2]. Изучение воздействия погоды и климата на здоровье имеет давнюю историю, начиная с Гиппократов, который связывал метеорологические изменения и здоровье. Поскольку климат и его влияние на многие природные