

УДК 618.17:612.43/621.31

**А.В. Аталян, Л.В. Сутурина, В.П. Ильин, Л.Ф. Шолохов, А.В. Лабыгина,  
И.Н. Данусевич, Л.М. Лазарева**

### **СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ЗВЕНЬЕВ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И РАЗЛИЧНЫМ СТАТУСОМ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

ГУ Научный центр медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН, Иркутск

---

В работе показаны особенности гонадотропной функции гипофиза, содержания половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников у женщин с различным статусом фертильности на фоне гиперпролактинемии. При функциональной гиперпролактинемии как самостоятельном заболевании нарушения репродуктивной функции у обследованных женщин не сопровождалась подавлением гонадотропной функции гипофиза, но были ассоциированы с тенденцией к возрастанию концентраций тиреотропного гормона гипофиза, относительноному снижению уровней свободного Т4, особенно у пациенток более старшего возраста.

---

**Ключевые слова:** пролактин, бесплодие.

Проблема бесплодия является одной из приоритетных и наиболее сложных в гинекологии. В 42,6–65,3% случаев бесплодие в браке обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины. Эндокринные нарушения в клинике женского бесплодия, по данным многих авторов, составляют от 30 до 40% [1, 2].

Гиперпролактинемия традиционно рассматривается как одна из серьезных причин неблагоприятного течения репродуктивной системы женщины. Частота гиперпролактинемии при обследовании гинекологических больных составляет 11–47%. По мнению некоторых авторов, в структуре женского бесплодия эндокринного генеза гиперпролактинемия выявляется от 18,9 до 40% случаев [3, 4].

Физиологическая роль пролактина в регуляции репродуктивной системы женщины многообразна: пролактин способствует росту и развитию молочных желез, синтезу прогестерона желтым телом и обладает метаболическим эффектом. Он необходим для полноценного созревания фолликула в яичниках, поддерживает равновесие между рецепторами эстрогенов и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Ключевым звеном в развитии гиперпролактинемии как самостоятельного заболевания является дезинтеграция деятельности гипота-

ламо-гипофизарно-гонадной системы, обусловленная нарушением тонического ингибирующего контроля секреции пролактина дофамином с последующими угнетением выработки гонадотропинов и половых гормонов [4]. Однако известно, что при гиперпролактинемии не у всех пациенток наблюдается бесплодие и при определенных условиях это состояние может трактоваться как переходное от нормы к патологии [1, 2, 5, 6].

Цель исследования — установить особенности гонадотропной регуляции, овариального, надпочечникового стероидогенеза и тиреоидной функции у женщин с гиперпролактинемией в зависимости от статуса фертильности.

#### **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели были обследованы: 33 фертильные женщины без нейроэндокринной патологии (группа контроля) и 32 пациентки с функциональной гиперпролактинемией (основная группа). В группе женщин с гиперпролактинемией 19 пациенток (подгруппа 1) имели бесплодие (78,5% первичное и 21,5% вторичное) и у 13 (подгруппа 2) репродуктивная функция была сохранена.

Все исследования проводились с согласия пациенток и соответствовали требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицин-

ской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов.

Возраст обследованных женщин от 21 до 39 ( $25,70 \pm 0,42$ ) лет. В подгруппах 1 и 2 средний возраст составил  $29,20 \pm 0,82$  и  $23,50 \pm 0,46$  года соответственно.

В ходе исследования учитывались клинико-анамнестические данные, результаты гормонального и инструментального обследований.

Основными критериями диагностики функциональной гиперпролактинемии были нарушения менструального цикла (олигоменорея на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы) или недостаточность лютеиновой фазы с регулярным ритмом менструаций, галакторея, повышение уровня пролактина в сыворотке крови, отсутствие органической патологии гипофиза по данным КТ или МРТ.

При формировании основной группы были исключены пациентки с синдромом овариальной и (или) надпочечниковой гиперандрогении, с генитальным эндометриозом, с инфекционно-воспалительными процессами органов малого таза, гипотиреозом и другими соматическими заболеваниями. Также из исследования были исключены лица, принимающие лекарственные препараты, которые способствуют повышению пролактина.

Критерием включения в подгруппу 1 было отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года. Критерием включения в подгруппу 2 было наличие беременности в анамнезе, в том числе и в течение последнего года.

Гормональное обследование проводилось в раннюю фолликулярную фазу. Определение концентрации трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), пролактина, ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием анализатора «Иммунотест» для наборов «Диас» (Россия). Иммуноферментный метод анализа применялся для определения уровня кортизола, свободного Т4, тестостерона (наборы «Алкор Био»), свободного Т3 (наборы ХЕМА), 17ОН-прогестерона и эстрадиола (наборы «Elisas») с использованием иммуноферментного анализатора «Cobos» (USA). Концентрации пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/мл, Т3, Т4, 17ОН-прогестерона — в нмоль/л, свободных фракций Т3 и Т4, тестостерона, эстрадиола — в пмоль/л.

Для определения вида распределения показателей, описывающих состояние гипоталамо-

гипофизарно-яичниковой системы, и их соответствия нормальному закону распределения использовались гистограммы, графики функции распределения и критерии согласия Шапиро — Уилка и Лиллиефорса.

В случае установленного несоответствия нормальному закону распределения применялись преобразования: для показателя ЛГ и ТТГ — логарифмирование, для показателя ФСГ — взятие величины, обратной корню квадратному, для показателей 17ОН-прогестерона и эстрадиола — извлечение квадратного корня. Преобразования применялись ко всему вариационному ряду таким образом, чтобы при улучшении распределения показателя в одной группе, в случае его отличия от нормального распределения, не ухудшалась ситуация в другой группе, где распределение этого показателя соответствовало нормальному закону.

Для проверки нулевой статистической гипотезы о наличии различий между группами использовали параметрические критерии: t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера и непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Для выявления наиболее информативных показателей, которые характеризуют различия между изучаемыми группами, использован дискриминантный анализ. Для оценки удаленности друг от друга центроидов групп вычислялось расстояние Махаланобиса [7].

### Результаты и обсуждение

При оценке показателей гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина в группах обследованных женщин установлены закономерно более высокие значения пролактина у всех больных с гиперпролактинемией (в соответствии с принципами формирования групп) и в подгруппах женщин с гиперпролактинемией и различным статусом фертильности в сравнении с группой контроля (*табл. 1*).

Состояние пролактинергической функции гипофиза в подгруппах женщин с гиперпролактинемией и бесплодием (подгруппа 1) и сохранной репродуктивной функцией (подгруппа 2) при использовании непараметрического критерия Манна-Уитни существенно не отличалось, а после преобразований показателей с целью достижения нормального распределения отмечено, что у пациенток подгруппы 2 значения пролактина по t-критерию даже выше, чем у женщин с гиперпролактинемией и бесплодием (подгруппа 1).

При анализе различий базальных концентраций ЛГ гипофиза у пациенток с гиперпролакти-

Таблица 1

Показатели гонадотропной и пролактинергической функции у обследованных женщин ( $M \pm m$ )

Показатели, мЕД/мл	Группа контроля (0*)	Основная группа (1*)	Подгруппа 1 (2*)	Подгруппа 2 (3*)	Уровень значимости p < 0,05***		
	Ме (25-й и 75-й процентиль)**				U	t	F
Пролактин	285,72 ± 18,64	860,56 ± 40,10	793,90 ± 44,70	958,00 ± 67,10	0–1	0–1	0–2
	322 (197 и 360)**	827,5 (684 и 1004)	781 (631 и 918)	955 (764 и 1123)	0–2 0–3	0–2 0–3 2–3	0–3
ЛГ	3,00 ± 0,20	6,10 ± 0,70	5,87 ± 0,80	8,50 ± 2,12	0–1	0–1	0–2
	2,8 (2,3 и 3,8)	5,3 (3,2 и 8,0)**	5,3 (3,1 и 7,6)**	6,0 (4,2 и 8,05)**	0–2 0–3	0–2 0–3	0–3
ФСГ	3,62 ± 0,21	6,20 ± 0,53	7,10 ± 0,75	4,90 ± 0,59	0–1	0–1	–
	3,6 (2,3 и 4,7)**	5,1 (4,3 и 8,2)**	6,3 (4,5 и 9,0)	4,3 (3,4 и 5,1)	0–2 2–3	0–2 0–3 2–3	

\* порядковые номера изучаемых групп; \*\* описательные статистики для показателей, распределение которых отлично от нормального закона, представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом; \*\*\* курсивом выделены коды групп, различия между которыми получены при использовании преобразованных переменных.

Таблица 2

Концентрация тиреотропного и тиреоидных гормонов у обследованных женщин ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа контроля (0*)	Основная группа (1*)	Подгруппа 1 (2*)	Подгруппа 2 (3*)	Уровень значимости p < 0,05***		
	Ме (25-й и 75-й процентиль)**				U	t	F
ТТГ, мЕД/мл	1,90 ± 0,14	2,60 ± 0,24	2,77 ± 0,32	2,34 ± 0,37	0–1	0–1	0–2
	1,8 (1,3 и 2,1)**	2,2 (1,7 и 2,95)**	2,5 (1,9 и 3,5)**	1,8 (1,6 и 2,8)**	0–2	0–2	
Т3, нмоль/л	2,01 ± 0,06	2,40 ± 0,09	2,39 ± 0,12	2,47 ± 0,16	0–1	0–1	–
	2,1 (1,7 и 2,2)	2,35 (2,1 и 2,8)	2,3 (2,0 и 2,8)	2,4 (2,2 и 2,8)	0–2 0–3	0–2 0–3	
Т3 св., пмоль/л	3,80 ± 0,13	3,96 ± 0,12	4,04 ± 0,17	3,85 ± 0,15	–	–	–
	3,7 (3,4 и 4,3)	3,95 (3,4 и 4,2)	3,9 (3,6 и 4,7)	4,0 (3,3 и 4,2)			
Т4, нмоль/л	114,90 ± 3,84	134,50 ± 5,74	132,90 ± 6,68	136,80 ± 10,50	0–1 0–2	0–1 0–2	0–3
	118 (101 и 130)	132 (110 и 149,5)	132 (106 и 147)	132 (114 и 154)		0–3	
Т4 св., пмоль/л	16,02 ± 0,44	13,14 ± 0,66	12,69 ± 0,98	14,86 ± 0,88	0–1 0–2 2–3	0–1 0–2 2–3	–
	15,65 (14,3 и 17,6)	12,9 (11 и 14,8)**	12,5 (10,3 и 14,8)	13,6 (13 и 16,5)			

См. примеч. к табл. 1.

немией в целом, а также в группах с бесплодием и сохранной фертильностью в сравнении с контролем выявлено, что значение медианы уровня ЛГ у обследованных женщин с гиперпролактинемией превышает таковое в контрольной группе. При этом и интерквартильный размах измене-

ний концентраций ЛГ при гиперпролактинемии значимо шире, чем в контрольной группе, за счет максимальных значений показателя.

При гиперпролактинемии, в том числе ассоциированной с нарушениями репродуктивной функции, нами не отмечено подавления уровня

Таблица 3

Концентрация половых стероидов, кортизола и 17-ОН прогестерона в группах обследованных женщин ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа контроля (0*)	Основная группа (1*)	Подгруппа 1 (2*)	Подгруппа 2 (3*)	Уровень значимости $p < 0,05$		
					U	t	F
Эстрадиол, пмоль/л	107,85 $\pm$ 23,63	149,00 $\pm$ 39,19	113,25 $\pm$ 38,80	201,00 $\pm$ 77,90	—	—	—
	22,7 (0,4 и 219)**	100,0 (3 и 177)**	66,0 (4,8 и 157)**	137,0 (1 и 208)**			
Тестостерон, пМ/л	2,35 $\pm$ 0,13	2,90 $\pm$ 0,19	2,70 $\pm$ 0,20	3,25 $\pm$ 0,37	0–1 0–3	0–1 0–3	0–3
	2,4 (1,9 и 2,8)	2,9 (2,1 и 3,5)	2,6 (2,1 и 2,9)	3,2 (2,6 и 3,9)			
Кортизол, нМ/л	442,12 $\pm$ 18,00	653,00 $\pm$ 45,10	612,00 $\pm$ 59,00	717,60 $\pm$ 68,30	0–1 0–2 0–3	0–1 0–2 0–3	0–2 0–3
	439 (387,5 и 502)	594 (455 и 857)	588 (368 и 846)	675 (498 и 943)			
17-ОН, нмоль/л	1,77 $\pm$ 0,17	1,77 $\pm$ 0,17	11,77 $\pm$ 0,17	1,77 $\pm$ 0,33	—	—	—
	1,7 (1,0 и 2,5)	1,5 (1,1 и 2,5)	1,5 (1,2 и 2,4)	1,8 (0,8 и 2,55)			

\* порядковые номера изучаемых групп; \*\* описательные статистики для показателей, распределение которых отлично от нормального закона, представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом.

ФСГ. Напротив, значения данного показателя у пациенток с гиперпролактинемией были даже выше, чем в контрольной группе, а у женщин с гиперпролактинемией и бесплодием — выше, чем у фертильных с гиперпролактинемией.

Среди особенностей тиреоидного статуса обследованных женщин с функциональной гиперпролактинемией установлена тенденция к повышению значений (в пределах референтных) ТТГ у всех женщин с гиперпролактинемией в сравнении контролем. Также увеличен диапазон значений этого показателя и смещен в сторону максимальных значений только у пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием в сравнении с контролем (**табл. 2**).

Это сопровождается также тенденцией к снижению средних значений и медиан свободного Т4 у пациенток с гиперпролактинемией в целом в сравнении с контролем, особенно в подгруппе женщин с гиперпролактинемией и бесплодием в сравнении с подгруппой фертильных женщин с гиперпролактинемией.

При анализе стероидпродуцирующей функции надпочечников и яичников отмечена тенденция (в пределах референтных значений) к повышению при гиперпролактинемии уровня тестостерона, в основном у женщин с сохранной фертильностью (**табл. 3**).

Кроме того, гиперпролактинемия, вне зависимости от того, имеется при этом бесплодие или нет, сопровождается умеренной гиперкор-

тизолиемией с увеличением уровня кортизола и диапазона значений за счет смещения в сторону максимальных величин показателя. Значимых отличий показателей эстрадиола и 17-ОН прогестерона в группах обследованных нами женщин выявлено не было.

Для выявления наиболее значимых гормональных характеристик, отличающих женщин с гиперпролактинемией и бесплодием и сохранной фертильностью, нами был использован многофакторный дискриминантный анализ. В результате проведенного исследования было установлено (**рис.**), что наиболее значимыми показателями, отличающими женщин с гиперпролактинемией и бесплодием от контрольной группы, являются уровни ЛГ, ФСГ, кортизола, Т4 и свободного Т4 (точность 98 %). Пациентки с гиперпролактинемией и сохранной фертильностью отличаются от здоровых женщин только по уровням кортизола, тестостерона и Т3 (точность 95 %). При этом наиболее значимыми характеристиками, отличающими пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией от фертильных женщин с гиперпролактинемией, являются ТТГ, свободный Т4 и тестостерон (точность 78 %).

Для характеристики различия между сравниваемыми группами анализировали расстояние Махаланобиса между центроидами групп.

Вычисленное расстояние Махаланобиса от каждого центроида групп показало, что подгруппа 2 занимает промежуточное состояние между группой контроля и подгруппой 1.

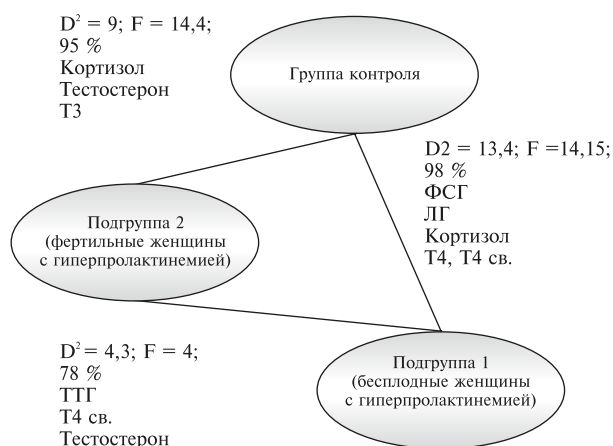


Рис. Расположение центроидов исследуемых групп

Среди прочих клинических предикторов, влияющих на статус фертильности у женщин с функциональной гиперпролактинемией, обращает на себя внимание, что в группе с гиперпролактинемией и бесплодием возраст пациенток (и соответственно длительность заболевания) существенно выше, чем у фертильных пациенток ( $29,20 \pm 0,82$  года против  $23,50 \pm 0,46$ ;  $p < 0,05$ )

#### Заключение

Таким образом, при оценке состояния основных звеньев нейроэндокринной системы у женщин с функциональной гиперпролактинемией установлены отличия в зависимости от статуса фертильности: пациентки с бесплодием характеризуются более высокими концентрациями ТТГ и относительным снижением уровня свободного Т4 в сравнении с фертильными женщинами с гиперпролактинемией. Статус фертильности при функциональной гиперпролактинемии в значительной степени определяется длительностью заболевания, что, по-видимому, свидетельствует о стадийности патологического процесса и позволяет рассматривать состояние репродуктивного здоровья молодых женщин с гиперпролактинемией как переходное от фертильности к бесплодию.

## THE STATE OF MAIN COMPONENTS OF NEUROENDOCRINE SYSTEM IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA AND DIFFERENT STATES OF FERTILITY

A.V. Atalyan, L.V. Suturina, V.P. Iljin, L.F. Sholokhov, A.V. Labigina, I.N. Danusevich, L.M. Lazareva

In this article the profiles of gonadotropic and thyroid-stimulating hormones, sex steroids, cortisol and thyroid hormones at women with different fertility status and hyperprolactinemia are shown. The reproductive disorders at the examined women with the functional hyperprolactinemia as independent disease, were not accompanied by decrease of gonadotropic function of a pituitary gland, but have been associated with the tendency to increasing of thyroid-stimulating hormone concentration and decreasing of free T4 levels with more advanced age of patients.

#### Литература

1. Бесплодный брак / Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 616 с.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 528 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада, 2004. 304 с.
4. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология. 2004. 6. 6. 320–322.
5. Гилязутдинов И.А. Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
6. Хананашвили М.М. Проблема переходного состояния от нормы к патологии в учении о высшей нервной деятельности // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2007. 2. 2–6.
7. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. СПб.: СПбМАПО, 2005. 560 с.