

Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: влияние на массу тела и гормональный статус



Гиперпролактинемия у женщин является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, составляя в структуре эндокринного бесплодия у женщин до 40% [1]. В связи с высокой частотой гиперпролактинемии среди женщин с бесплодием Всемирная организация здравоохранения рекомендует первоначальным исследованием, проводимым женщине из бесплодной пары (после исключения мужского фактора бесплодия), определение концентрации пролактина.

На базе отечественной клиники было проведено научное исследование по оценке влияния гиперпролактинемии на формирование ожирения и гормональный статус у пациенток с различными формами нарушения менструальной функции и бесплодием. Также была проведена сравнительная оценка влияния высокого уровня пролактина на гормональный статус у женщин с микропролактиномами и гиперпролактинемией другой этиологии.

Обследованы 80 женщин с гиперпролактинемией и бесплодием, с нарушением менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы и хронической ановуляцией, средний возраст которых составил $32 \pm 4,05$ года. У всех женщин были исключены первичный синдром поликистозных яичников, стромальный текоматоз яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, болезнь Иценко–Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников [2].

У женщин с гиперпролактинемией наблюдались следующие симптомы:

- бесплодие у 36 (45%) женщин (длительность бесплодия 2–10 лет, в большинстве случаев (70%) бесплодие первичное);
- аменорея у 60 (75%) пациенток;
- олигоменорея у 16 (20%);
- ановуляция у 8 (10%);
- недостаточность лютеиновой фазы у 30 (37,5%) пациенток,
- галакторея различной степени выраженности у 56 (70%) женщин,
- гирсутизм у 16 (20%) пациенток, при этом гирсутное число по шкале Ферримана–Голлвея в среднем составило 15 ± 2 балла.

Классическая клиника гиперпролактинемии отмечалась у 32 (40%) женщин, отдельные признаки – у 8 (10%), только нарушения менструальной функции – у 40 (50%) пациенток [3].

У женщин с гиперпролактинемией наблюдалась наследственная отягощенность по различным заболеваниям: по сахарному диабету – у 12 (15%), ожирению – 15 (19%), гипертонической болезни – 19 (24%) женщин [4, 5].

Обследование пациенток проводили в соответствии со следующим алгоритмом: всем женщинам на первом этапе исследовали уровень пролактина крови для подтверждения гиперпролактинемии.

Таблица 1. Сравнительная характеристика гормонального статуса в изучаемых группах женщин

Показатели, норма	Группа наблюдения (n=80)	Группа контроля (n=30)
Пролактин, 40,3–530 мМЕ/л	1245±588***	140,4±82,4
Тестостерон свободный, 10,5–75 пмоль/л	74±64**	25,7±11,56
ДГЭАС, 33–430 мкг/дл	292,8±174*	113,2±112,2
Кортизол, 230–750 нмоль/л	523,9±351	222,5±148,6
Эстрадиол, 86,4–244,8 пмоль/л	149±11,3	143±16,2
ЛГ/ФСГ до 2,5	3,75±0,78*	2,3±0,5

*** $p < 0,01$, ** $p < 0,02$, * $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика гормональных показателей среди женщин с микропролактиномой, первичным гипотиреозом и идиопатической гиперпролактинемией

Показатели	Микро-пролактинома (n=21)	Первичный гипотиреоз (n=24)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=35)
Пролактин, мМЕ/л	1797±189,8**	1379±253,1*	776,8±468,8
Тестостерон свободный, пмоль/л	126±8,5*	46,5±10,6	70±96,3
ДГЭАС, мкг/дл	382±273	126±34	379,6±10,3
Кортизол, нмоль/л	528±232,3	590±320,4	623±555,8
ЛГ/ФСГ	3,02±3,9	2,38±1,68	1,8±0,5

** $p < 0,02$, * $p < 0,05$.

Далее всем женщинам проводилось полное гормональное обследование, включающее определение тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции тироксина, лютеонизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, и проводился анализ гормонального статуса. У всех женщин определяли уровень гликемии натощак для исключения нарушения углеводного обмена, индексы инсулинорезистентности (Саг₀ и НОМА). Патология печени и почек была исключена с помощью биохимических анализов крови и общего анализа мочи. Инструментальное обследование включало ультразвуковое исследование надпочечников, яичников, магнитно-резонансную томографию гипофиза [6]. Проводилось офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна, определение остроты зрения, периметрия).

Группу наблюдения составили 80 женщин с гиперпролактинемией, подтвержденной лабораторными анализами.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста без гиперпролактинемии, не имеющих в анамнезе нарушений менструальной функции с нормальными показателями гормонального исследования.

Статистическую обработку материала проводили стандартными методами вариационной статистики, включая корреляционный анализ, с помощью пакета статистических программ Biostat.

Результаты

При анализе антропометрических данных обнаружены достоверно более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) у женщин с гиперпролактинемией ($28,4 \pm 2,5$ кг/м²) по отношению к группе контроля ($24,2 \pm 0,3$ кг/м²), $p < 0,05$.

При проведении анализа показателей гормонального статуса в группе наблюдения выявлены достоверно более высокие значения свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), соотношения ЛГ/ФСГ относительно группы контроля (табл. 1).

Среди пациенток группы наблюдения уточнили этиологию гиперпролактинемии. Были выявлены: первичный гипотиреоз

(10%) [7], микропролактинома (27,5%) и идиопатическая гиперпролактинемия (62,5%).

В группе наблюдения провели сравнительный анализ гормональных изменений среди пациенток с микропролактиномой, первичным гипотиреозом и идиопатической гиперпролактинемией. Выявили достоверно

более высокий уровень пролактина при микропролактинеме по отношению к уровню пролактина при первичном гипотиреозе и идиопатической гиперпролактинемии (табл. 2). При первичном гипотиреозе отмечается более высокий уровень пролактина по отношению к уровню пролактина при идиопатической гиперпролактинемии.

У женщин с микропролактиномой выявлен более высокий уровень свободного тестостерона ($126 \pm 8,5$ пмоль/л, $p < 0,05$) в сравнении с уровнем тестостерона у пациенток с первичным гипотиреозом и пациенток с идиопатической гиперпролактинемией ($46,5 \pm 10,6$ и $70 \pm 96,3$ пмоль/л соответственно); табл. 2.

Всем пациенткам группы наблюдения для снижения уровня пролактина назначен каберголин в дозах 0,25–0,5 мг 2 раза в неделю [8, 9]. При этом у 80% женщин с гиперпролактинемией на фоне терапии отмечалась нормализация уровня пролактина и восстановление менструальной функции.

В группе наблюдения проводили корреляционный анализ между уровнем пролактина и ИМТ, значениями тестостерона, ДГЭАС, кортизола, эстрадиола, гликемии, с соотношением ЛГ/ФСГ. Выявлены статистически значимые средней силы корреляционные связи уровня пролактина с ИМТ ($r = 0,33$; $p = 0,045$), с уровнем свободного тестостерона ($r = 0,3$; $p = 0,04$), ДГЭАС ($r = 0,426$; $p = 0,03$), с соотношением ЛГ/ФСГ ($r = 0,39$; $p = 0,049$), с гликемией натощак ($r = 0,62$; $p = 0,032$).

С уровнем кортизола ($r = 0,08$; $p > 0,05$) и эстрадиола ($r = 0,12$; $p > 0,05$) корреляционная связь практически отсутствовала.

Обсуждение

Среди причин женского бесплодия наряду с воспалительными заболеваниями эндокринные расстройства занимают ведущее место (29–43%). Синдром гиперпролактинемии на фоне повы-

шенного уровня пролактина в крови характеризуется нарушением менструального цикла, бесплодием, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции у мужчин [10]. Поскольку рецепторы пролактина находятся во многих органах и тканях, изучение гиперпролактинемии необходимо врачу любой специальности. Повышение уровня пролактина сыворотки крови является наиболее частым биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Причиной гиперпролактинемии являются не только пролактиномы, но и некоторые клинические и физиологические состояния, а также прием ряда лекарственных препаратов [11].

Гиперпролактинемия диагностируется при наличии увеличенных концентраций пролактина в сыворотке крови: >20 нг/мл (400 мЕд/л) у мужчин и >27 нг/мл (530 мЕд/л) у женщин [11]. Гиперпролактинемия может иметь множество клинических «масок», начиная от незначительного ожирения и нарушения менструальной функции и заканчивая остеопорозом и бесплодием [10].

Полученные в данном исследовании результаты позволяют предположить влияние пролактина на возможность развития ожирения. Поэтому контроль уровня пролактина может иметь важную диагностическую значимость при обследовании пациенток с ожирением и может быть использован как возможный дополнительный фактор риска развития ожирения.

Гиперпролактинемия взаимосвязана с уровнем тестостерона, способствуя развитию гиперандрогении. Полученные данные не противоречат сведениям о развитии гиперандрогении при гиперпролактинемии [12].

Повышение уровня пролактина в сыворотке крови в сочетании с гиперандрогенией может обусловить развитие инсулинорезистентности и связанных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет 2-го типа.

Выводы

1 У женщин с высоким уровнем пролактина независимо от этиологии развития гиперпролактинемии выявлены достоверно более высокие значения ИМТ.

2 У женщин с гиперпролактинемией выявлены достоверно более высокие значения свободного тестостерона, ДГЭАС, соотношения ЛГ/ФСГ относительно группы контроля.

3 Среди женщин с гиперпролактинемией у пациенток с микропролактинемами выявлен достоверно более высокий уровень пролактина и свободного тестостерона в сравнении с пациентками с другой этиологией гиперпролактинемии.

4 В связи с высокой частотой гиперпролактинемии в структуре женского бесплодия рекомендуется скрининг пролактина среди пациенток репродуктивного возраста с различными нарушениями менструальной функции.

Список исп. литературы

1. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Репродуктивная эндокринология. М.: Рид Эсливер, 2010.
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. М.: Рид Эсливер, 2010.
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Ожирение и нарушения липидного обмена. М.: Рид Эсливер, 2010.
5. Малышкина А.И., Назарова А.О., Батрак Н.В. и др. Особенности пищевого поведения беременных женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14 (3): 73–5.
6. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010.
7. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. М.: Рид Эсливер, 2010.
8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., испр. и доп. (Рациональная фармакотерапия). М., 2013.
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Схемы лечения. Эндокринология. М.: Литтера, 2009.
10. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
11. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
12. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. М.: Рид Эсливер, 2010.

Батрак Г.А., Малышкина А.И., Батрак Н.В. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: влияние на массу тела и гормональный статус. Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии. 2021; 2: 20–23. DOI: 10.47407/kragr2021.1.2.00012