

А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, О.Я. Лещенко, Н.М. Яцкевич, Л.Ф. Шолохов, Е.С. Шаульская, Л.М. Лазарева, Л.В. Натяганова, М.И. Долгих, Л.А. Гребенкина, А.В. Аталян

## ИЗМЕНЕНИЕ ПРОЛАКТИНА НА ФОНЕ ПРИЕМА СОВРЕМЕННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ У ДЕВУШЕК С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

ГУ Научный центр медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Проводился гормональный скрининг 220 молодых девушек (средний возраст  $21,65 \pm 2,1$  лет), принимающих различные гормональные контрацептивы (КОК) до приема и через 3 месяца приема препаратов. Нормальный уровень пролактина выявлен у 168 женщины (76,4 %), которые вошли в группу контроля (2), у 44 женщин (20 %) обнаружено повышение ПРЛ – они вошли в группу исследования (1). У 8 девушек (3,6 %) выявлен ПРЛ свыше 1500 МЕД/мл, из них у 5 по ЯМРТ обнаружена микроаденома гипофиза, в дальнейшем они были исключены из нашего исследования.

Таким образом, выявлена высокая частота гиперпролактинемий (23,6 %) у девушек, планирующих прием КОК. На фоне приема КОК отмечалось снижение уровня ПРЛ у большинства исследуемых с исходной гиперпролактинемией (90 %), однако, в 10 % выявлено дальнейшее повышение ПРЛ, что требует более тщательного врачебного контроля, учитывая наличие у данной группы пациенток высокого уровня хронической соматической и эндокринной патологии. Является целесообразным динамический контроль уровня ПРЛ у девушек, принимающих КОК.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, гормональные контрацептивы

## CHANGE OF PROLACTIN AGAINST A BACKGROUND OF INTAKE OF ORAL CONTRACEPTIVES IN GIRLS WITH FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA

A.V. Labygina, L.V. Suturina, O.Ya. Leshenko, N.M. Yackevich, L.F. Sholokhov, E.S. Shaulskaaya, L.M. Lazareva, L.V. Natyaganova, M.I. Dolgikh, L.A. Grebenkina, A.V. Atalyan

Scientific Centre of Medical Ecology ESSC SD RAMS, Irkutsk

The paper presents results of hormonal screening performed in 220 young girls (aged  $21,65 \pm 2,1$  yrs) before and in 3 months after intake of combined oral contraceptives (COC). The normal level of prolactin (PRL) was determined in 168 women (76,4 %) that entered the control group (2), in 44 women (20 %) there was registered elevated level of PRL - they entered the study group (1). In 8 girls (3,6 %) PRL was higher than 1500 mIU/ml and in 5 of these subjects there was diagnosed pituitary microadenoma after NMR examination that made us exclude them from the study.

Thus there was registered high frequency of hyperprolactinemia (23,6 %) in girls that plan to take COC. Against a background of COC intake we marked decrease of PRL-level in the most of subjects with hyperprolactinemia (90 %) but in 10 % we observed further elevation of PRL-level that needs more accurate doctor's control taking into account the high level of chronic somatic and endocrine pathology in this patients' group. We consider that it is advisable to control PRL-level in dynamics in girls taking COC.

**Key words:** hyperprolactinemia, hormonal contraceptives

Высокая частота наступления нежелательной беременности у девушек в возрасте 16 – 19 лет обуславливает необходимость подбора контрацептивных препаратов (КОК) данной группе населения. В то же время отмечается высокая гинекологическая заболеваемость девушек-подростков, нарушения менструальной функции встречаются в 13 – 89 % [1, 4], связанные в т. ч. с повышенным уровнем пролактина (ПРЛ). Частота гиперпролактинемии при обследовании гинекологических больных составляет 11 – 47 % [8], однако, повышение уровня ПРЛ у девушек не рассматривается как противопоказание для применения КОК.

Доказано, что эстрогены (не только эндогенные, но и их синтетические аналоги, в частности, этинилэстрадиол – основной эстрогенный компонент КОК) оказывают значительное влияние на секрецию пролактина. Это влияние выражается как в непосредственной стимуляции выра-

ботки пролактина путем активизации экспрессии гена, отвечающего за синтез пролактина, так и опосредованно – ингибируя активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции эндогенного дофамина (ДА), что в свою очередь способствует усиленному выбросу ПРЛ [5, 6, 7]. По данным некоторых исследователей, на фоне приема препаратов половых гормонов обменно-эндокринные нарушения у женщин могут усугубляться [2, 3, 6]. В связи с вышеизложенным, актуально динамическое исследование уровня пролактина в крови у девушек, принимающих гормональные контрацептивы, с учетом анамнестических данных, исходного уровня пролактина и вида КОК.

### ЦЕЛЬ

Изучить концентрации ПРЛ у девушек на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов в зависимости от исходного уровня ПРЛ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находились 220 девушек в возрасте от 17 до 25 лет (средний возраст  $21,65 \pm 2,1$  г., 86 % из них были студентками различных вузов г. Иркутска), которые нуждались в надежной контрацепции и не имели противопоказаний, согласно критериям ВОЗ. Все женщины были случайным образом распределены на группы в зависимости от вида назначенных контрацептивов с различными дозами этинилэстрадиола (20 или 30 мкг) и содержащих различные гестагены: Регулон получали 30 человек, Новинет – 33, Логест – 31, Жанин – 42, Фемоден – 30, Диане-35 – 29, Ярина – 25 девушек. Группы были рандомизированы по возрасту, репродуктивному анамнезу, сопутствующим заболеваниям и состояниям, фенотипу, индексу массы тела (ИМТ). Дизайн исследования включал посещение гинеколога с оценкой самочувствия, артериального давления, определением индекса массы тела, исследованием концентраций гормонов (кортизола, ТТГ, Т3, Т3 свободного, Т4, Т4 свободного, пролактина, ЛГ, ФСГ – радиоиммунологическим методом) до использования контрацептивных препаратов и через 3 месяца приема КОК.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Нормальный уровень ПРЛ выявлен у 168 девушек (76,4 %), которые вошли в группу контроля (2); у 44 (20 %) обнаружено повышение ПРЛ – они составили группу исследования (1). У 8 девушек (3,6 %) выявлен ПРЛ свыше 1500 МЕД/мл, из них у 5 по ЯМРТ обнаружена микроаденома гипофиза, в дальнейшем они были исключены из нашего исследования. Средний возраст и индекс массы тела (ИМТ) в группах сравнения не отличался и соста-

вил соответственно в 1 группе  $21,3 \pm 2,3$  лет, ИМТ =  $20,7 \pm 3,0$  кг/м<sup>2</sup>; во 2 группе  $21,8 \pm 2,4$  лет, ИМТ =  $21,1 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>.

При анализе анамнестических данных установлено, что в группе с высоким уровнем ПРЛ наиболее часто встречались хронические заболевания лорорганов (35 %), диффузный нетоксический зоб (28 %), гипотиреоз (23 %). В группе с исходно-нормальным ПРЛ чаще встречались аборт и роды (рис. 1).

При исследовании до приема КОК базальных уровней тиреоидных гормонов (Т3, Т3 св., Т4, Т4 св., ТТГ), гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ), эстрадиола и тестостерона нами не было выявлено статистически значимых различий в рассматриваемых группах. В группе с гиперпролактинемией выявлено увеличение содержания кортизола по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Через 3 месяца приема КОК эффективность метода составила 100 %, 85 % женщин отметили хорошую переносимость препаратов. Среди положительных эффектов отмечены: исчезновение страха наступления нежелательной беременности, нормализация менструального цикла при его исходной нестабильности, улучшение состояния кожи, стабильный вес.

При изучении содержания ПРЛ через 3 месяца приема КОК в обеих группах выявлены его изменения как в сторону повышения, так и снижения вне зависимости от исходного уровня пролактина и вида КОК.

У 38 % женщин во 2 группе с исходно нормальным уровнем пролактина произошло его снижение, у 62 % женщин уровень пролактина повысился, но остался в пределах нормативных значений.

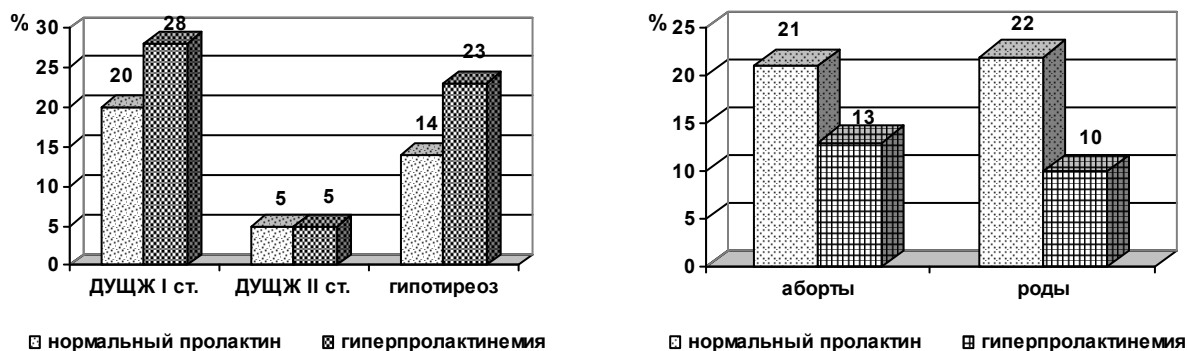


Рис. 1. Патология щитовидной железы и репродуктивная функция в исследуемых группах.

Таблица 1

Базальный уровень гормонов в исследуемых группах

Показатели	ПРЛ (МЕД/мл)	Т3св (пМ/л)	Т4 (нМ/л)	Т4 св (пМ/л)	ТТГ (МЕД/мл)	Т3 (нМ/л)	ЛГ (МЕД/мл)	ФСГ (МЕД/мл)	Кортизол (нМ/л)	Тестостерон (пМ/л)	Эстрадиол (пМ/л)
Группа 1 (ПРЛ в пределах нормы)	284,01* ± 7,95	3,90 ± 0,11	123,4 ± 3,35	16,25 ± 0,51	2,07 ± 1,09	2,16 ± 0,06	6,28 ± 0,64	4,95 ± 0,46	588,9 ± 21,43*	4,09 ± 1,03	111,03 ± 14,74
Группа 2 (ПРЛ выше нормы)	660,64* ± 23,5	3,90 ± 0,07	131,8 ± 5,43	16,00 ± 0,34	2,13 ± 0,17	2,32 ± 0,08	6,74 ± 0,88	4,10 ± 0,35	684,64 ± 36,46*	2,63 ± 0,19	103,5 ± 22,78

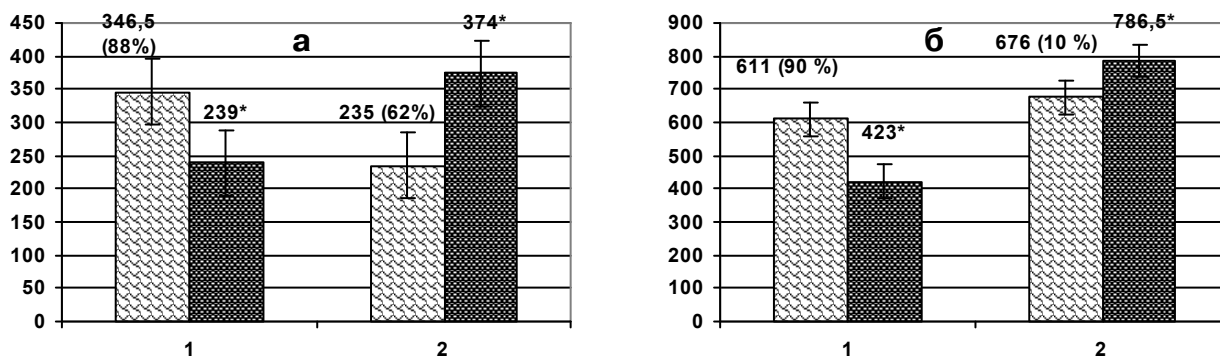


Рис. 2. Динамика уровня пролактина через 3 месяца приема КОК в исследуемых группах: а – с уровнем пролактина в пределах нормы, б – с повышенным уровнем пролактина.

В 1 группе у 90 % женщин уровень ПРЛ снизился до нормативных значений, но у 10 % женщин отмечено дальнейшее нарастание уровня пролактина (рис. 2).

При оценке анамнестических данных в группах с повышением и снижением уровня пролактина к 3 месяцу приема КОК, независимо от его исходных значений было выявлено, что наркоз в анамнезе, мастопатия, гипотиреоз, дисфункциональные маточные кровотечения, альгоменорея достоверно чаще встречалась в группе женщин с тенденцией к повышению уровня пролактина. Во всех группах отмечалась достаточно высокая частота курения (23 – 27 %).

Хронические заболевания лорорганов, предменструальный синдром (ПМС) достоверно чаще встречались в группе женщин с исходно высоким уровнем пролактина и снижением его к 3 месяцу приема КОК.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, выявлена высокая частота гиперпролактинемий (23,6 %) у девушек, планирующих прием контрацептивных препаратов. На фоне приема КОК отмечается снижение уровня ПРЛ у большинства исследуемых с исходной гиперпролактинемией (90 %), однако, в 10 % выявлено дальнейшее повышение ПРЛ, что требует более тщательного врачебного контроля, учитывая наличие у данной группы пациенток высокого уровня хронической соматической и эндокринной патологии.

Является целесообразным динамический контроль уровня ПРЛ у всех девушек, принимающих КОК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Подростковая гинекология / Ю.А. Гуркин. – СПб, 2001.
2. Дедов И.И. Персистирующая галакторея – аменорея / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицина, 1985.
3. Иловайская И.А. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И.А. Иловайская, Е.И. Марова // Акуш. и гин. – 2000. – № 5. – С. 42 – 44.
4. Коколина В.Ф. Гинекология подростков / В.Ф. Коколина. – М.: Медицина, 2001.
5. Марова Е.И. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: Пособие для врачей / Е.И. Марова, В.В. Вакс, Л.К. Дзеранова // Pharmacia and Upjohn. – 2003.
6. Прилепская В.Н. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение / В.Н. Прилепская, А.И. Волобуев, О.Б. Швецова // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 4 – 11.
7. Прилепская В.Н. Гиперпролактинемия аменорея. Эффективность лечения бромкриптином / В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2004. – Т. 2, № 5.
8. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии / Т.В. Овсянникова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 121 – 123.