

© С.В. Бескровный, Д.В. Байбуз

Российская Военно-медицинская академия: кафедра акушерства и гинекологии им. А.Я. Крассовского, Санкт-Петербург

## ДИНАМИКА УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА В КРОВИ ЖЕНЩИН НА ПРОТЯЖЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

■ В статье рассматривается проблема выбора оптимальных сроков исследования уровня пролактина крови при сохраненном менструальном цикле, что имеет ведущее значение в диагностике транзиторной формы синдрома гиперпролактинемии. Показан рост продукции данного гормона в рамках его базальной секреции во вторую половину цикла. Изучен вопрос о соотношении продолжительности менструального и гормонального циклов и роли ТФД яичников в оценке границ последнего. Установлено, что оптимальным сроком забора крови для определения уровня пролактина при сохраненном цикле являются сроки его максимального подъема в конце гормонального цикла.

■ **Ключевые слова:** пролактин; динамика; определение; нормальный менструальный цикл; гиперпролактинемия транзиторная; диагностика

До настоящего времени недостаточно изученным остается вопрос о закономерностях колебания уровня гонадотропных гормонов гипофиза, в том числе и пролактина (ПРЛ), в рамках их базальной секреции нормального менструального цикла (МЦ). Между тем решение его имеет принципиальное значение как для дифференциальной диагностики случаев нормо- и гиперпролактинемической недостаточности яичников, особенно транзиторной формы (стадии) последней, так и адекватной оценки динамики уровня ПРЛ на фоне терапии агонистами дофамина. По-прежнему дискуссионной является проблема оптимальных сроков забора крови для определения уровня ПРЛ при сохраненном цикле. В практическом плане сроки забора крови на ПРЛ либо не связываются с определенными днями цикла [7], либо ориентированы на начало менструального цикла [8, 9]. Последние рекомендации базируются на результатах классического исследования З.П. Соколовой с соавт. (1979), отражавшего начальный этап изучения закономерностей циклического колебания секреции ПРЛ [11]. В этой работе максимальный уровень продукции ПРЛ ровно у половины обследованных женщин с регулярным МЦ выявлен в конце цикла, а у оставшейся половины – в начале следующего цикла. С учетом выявленного нарастания уровня ПРЛ в сыворотке крови на протяжении МЦ был сделан вывод об оптимальных сроках забора крови на 5–7-й дни цикла. Вместе с тем в работе отсутствовал анализ полноценности изучаемых МЦ с использованием тестов функциональной диагностики (ТФД) деятельности яичников.

Экспериментальные работы 80–90-х годов XX века уточнили роль ПРЛ в менструальном цикле. Установлено, что помимо участия в формировании предовуляторного пика гонадотропинов, обеспечивающего выход яйцеклетки в середине цикла, этот гормон ответственен за процессы nidации и имплантации оплодотворенной яйцеклетки и далее поддержку последующего развития ранних сроков наступившей беременности [10]. Отражением этого является рост числа рецепторов ПРЛ в эндометрии человека и животных, начиная с фазы расцвета желтого тела и в последующем в течение первого триместра беременности [17, 18]. Однако ряд экспериментальных данных свидетельствует, что этот рост может быть обусловлен не только усилением гипофизарной продукции ПРЛ, но и внегипофизарной секрецией этого гормона клетками децидуализированной стромы эндометрия в рамках подготовки его к беременности [14, 19].

Закономерный рост секреции ПРЛ на протяжении доплацентарного этапа беременности показан как у здоровых беременных [2, 12], так и у больных с исходной гиперпролактинемией [3, 15]. Патогенетическая сохраняющая терапия агонистами дофамина у последних способствовала нормализации уровня ПРЛ соответственно сроку беременности и последующему исчезновению симптомов угрожающего невынашивания [3].

Если с наступлением беременности уровень ПРЛ прогрессивно нарастает от срока появления желтого тела, то при отсутствии её наступления закономерно ожидать падения уровня данного гормона по достижении определенного, индивидуально обусловленного макси-

му. Косвенным подтверждением этого служат данные контрольных групп здоровых женщин в работах Э.В. Исаковой (1993), З.К. Абдулкадыровой (1999) и других, свидетельствующие о максимальном уровне продукции ПРЛ в позднюю лютеиновую фазу МЦ [1, 4].

С позиций фолликулогенеза общий уровень секреции яичниковых стероидов определяется совокупной активностью работы как доминантного, так и пула вспомогательных фолликулов данного цикла, составляя в совокупности гормональный цикл [5]. С другой стороны продолжительность МЦ определяется завершением функции желтого тела данного цикла. Оба цикла совпадают по продолжительности только в условиях полноценной работы яичников. При неполноценности МЦ секреторная работа вспомогательных, постепенно атрезирующихся, фолликулов может сохраняться и в начале следующего цикла, отражением чего является сохраняющийся повышенный уровень половых стероидов (например, прогестерона) в сыворотке крови в эти сроки [6]. Клиническим проявлением указанных расстройств может явиться пролонгирование синдрома предменструального напряжения, не только распространяющегося на сроки менструации, но и доходящего у ряда больных почти до середины следующего цикла [13]. Указанные закономерности по механизму обратной связи должны распространяться и на продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, в том числе и пролактина, поддерживающих и регулирующих работу яичников. Подобное несовпадение различных биологических циклов приходится учитывать в ряде случаев при реализации программы ЭКО [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерности колебания уровня ПРЛ в динамике МЦ.

## Материалы и методы

Нами обследовано 15 женщин репродуктивного возраста с продолжительностью цикла от 27 до 34 дней. ТФД яичников выявили недостаточность обеих фаз цикла у 3, недостаточность 2-й фазы – у 8, полноценный МЦ – у 4 женщин. У 3 женщин с недостаточностью 2-й фазы МЦ по типу персис-

тенции желтого тела обращало внимание захождение подъема кривой ректальной температуры на начало последующего цикла, свидетельствующее о сохраняющейся гормональной активности пула фолликулов. Характер подъема графика температуры коррелировал со степенью тяжести и продолжительностью предменструального синдрома у больных с недостаточностью 2-й фазы цикла. У женщин с недостаточностью обеих фаз МЦ предменструальный синдром был слабо выражен, при полноценном цикле – отсутствовал.

Уровень ПРЛ в сыворотке крови определялся исходя из полученных особенностей ТФД яичников конкретного цикла (характера и сроков подъема-падения кривой ректальной температуры). Полученные данные соотносились с днями нормального 28–30-дневного МЦ. Забор крови для определения уровня гормона производился: в начале 1-й фазы МЦ (5–7-й день цикла); в сроки конца 1-й – начала 2-й фазы (16–17-й день), совпадающие с началом роста температуры; дважды на фоне подъема температуры выше 37°C (19–21-й день – фаза расцвета желтого тела и 27–30-й день – конец гормонального цикла) и 5–7-й дни следующего МЦ. Наличие гиперпролактинемии в группе обследованных женщин исключалось.

## Результаты исследования

Результаты работы свидетельствуют о закономерном изменении уровня ПРЛ в сыворотке крови на протяжении МЦ у женщин репродуктивного возраста (см. табл.). Уровень гормона в конце цикла в 1,2–1,8 раза превышал исходные цифры в его начале. На протяжении 1-й и в начале 2-й фазы МЦ уровень ПРЛ оставался монотонно низким ( $211,8 \pm 31,9$  мМЕ/л на 5–7-й и  $171,7 \pm 9,7$  мМЕ/л на 16–17-й дни, соответственно). Начало роста секреции ПРЛ ( $243,8 \pm 28,0$  мМЕ/л) совпадало с фазой расцвета желтого тела (19–21-й день), подтверждаемой ТФД яичников (подъем ректальной температуры выше 37°C). В конце подъема ректальной температуры, совпадающего с окончанием гормонального цикла, уровень секреции гормона достигал максимума ( $377,1 \pm 23,8$  мМЕ/л). Полученные данные роста уровня ПРЛ в эти сроки достоверно отличались

### Динамика уровня пролактина в сыворотке крови женщин на протяжении менструального цикла

	День цикла			
	5–7-й	16–17-й	19–21-й	27–30-й
Кол-во наблюдений	7	6	9	15
Уровень пролактина, мМЕ/л	$211,8 \pm 31,9$	$171,7 \pm 9,7$	$243,8 \pm 28,0$	$377,1 \pm 23,8$
$P_1$		$P > 0,05$	$P > 0,05$	$P < 0,01$
$P_2$				$P < 0,05$
$P_1$ – отличие показателя в сравнении с данными 5–7-го дней цикла;				
$P_2$ – отличие показателя в сравнении с данными 19–21-го дней цикла.				

( $P < 0,05-0,01$ ) от значений уровня его на протяжении всего предшествующего периода. Падение ректальной температуры, свидетельствующее об окончании текущего гормонального цикла, закономерно сопровождалось возвращением уровня секреции ПРЛ к исходно низким цифрам начала следующего цикла ( $211,8 \pm 31,9$  мМЕ/л). Таким образом, полученные клинические данные укладываются в общие закономерности фолликулогенеза человека [5] и подтверждают результаты экспериментальных работ [17, 18] о динамике секреции и роли пролактина в менструальном цикле. Максимальные значения уровня ПРЛ в конце гормональных циклов, превышающих по продолжительности соответствующий менструальный, свидетельствуют в пользу преимущественно гипофизарного, а не децидуального [14, 19] источника формирования данного максимума.

## Выводы

1. Уровень ПРЛ в сыворотке крови женщин подвержен закономерным колебаниям на протяжении МЦ с нарастанием во 2-й половине последнего.

2. Гормональный и менструальный циклы женщины не всегда совпадают по продолжительности.

3. Оптимальным временем забора крови для определения уровня ПРЛ при сохраненном цикле являются сроки его максимального подъема, отмечаемого в конце гормонального цикла.

4. Инструментальным методом контроля продолжительности гормонального цикла могут служить ТФД яичников и, в частности, измерение ректальной температуры.

## Литература

1. *Абдулкадырова З.К.* Влияние эстроген-гестагенных препаратов на механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом у женщин с овариальной недостаточностью, связанной с дефицитом массы тела: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 23 с.
2. *Бескровный С.В., Ткаченко Н.Н., Односум А.А.* Динамика уровня пролактина крови в ранние сроки нормально протекающей беременности // Сб.: "Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины". Матер. XXII научн. сессии НИИ акуш. и гинек. им. Д.О. Отта РАМН. – СПб., 1993. – С. 33–34.
3. *Бескровный С.В., Новиков Е.И., Цвелев Ю.В.* Критерии заместительной терапии парлоделом на фоне наступившей беременности у больных с гиперпролактинемической недостаточностью яичников // Сб.: "Актуальные проблемы эндокринологии". Тезисы докл. 3-го Всероссийского съезда эндокринологов. – М., 1996. – С. 225.
4. *Исакова Э.В.* Патогенез и диагностика недостаточности лютеиновой фазы цикла: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – СПб., 1993. – 20 с.
5. *Китаев Э.М. и Никитин А.И.* Закономерности фолликулогенеза в яичниках млекопитающих животных и человека // Пробл. репродукции. – 1995. – № 3. – С. 10–16.
6. *Комаров Е.К.* Нарушение регуляции функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – СПб., 1993. – 44 с.
7. *Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К.* Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. – М.: ЭНЦ РАМН, 2001. – 43 с.
8. *Мельниченко Г.А.* Гиперпролактинемический гипогонадизм: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – М., 1990. – 49 с.
9. *Овсянникова Т.В.* Эндокринное бесплодие у женщин с гиперпролактинемией // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 3. – С. 121–123.
10. Репродуктивная эндокринология. / Под ред. Йена С.С., Джаффе П.Б. в 2-х томах, перев. с англ., т.1. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
11. *Соколова З.П., Персианинов Л.С., Талина И.С., Пиеничникова Т.Я.* Содержание пролактина при нормальном менструальном цикле // Акуш. и гинек. – 1979. – № 5. – С. 10–13.
12. *Татарова Н.А.* Клинико-морфологические аспекты вынашивания и невынашивания при беременности: Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. – СПб., 2002. – 46 с.
13. *Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Вишневский А.С.* Коррекция нейроэндокринных нарушений в гинекологии. Пособие для врачей. – СПб.: ВМедА, 1999. – 99 с.
14. *Ben-Jonathon N., Mershon J.L., Allen D.L., Steinmetz R.W.* Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. // Endocr. Rev. – 1996. – Vol. 17. – P. 639–69.
15. *Beskrovniy S.V., Kira E.F., Potin V.V., Tshvelev Y.V.* Hyperprolactinemia and early pregnancy: criteria of parloled therapy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 1997. – Vol. 76. – Suppl. 167. – P. 74.
16. *Hillier S.G., Afnan M., Margara R.A., Winston Ir.M.L.* Ovarian function before in-vitro fertilisation // J.Endocrinol. – 1984. – Vol. 102. – Suppl. – P. 81.
17. *Jabbour H., Critchley H.* Prolactin function in the human endometrium is linked to the jak/stat protein signal transduction pathway // J.Endocrinol. – 1998. – Vol. 156. – Suppl. – P. 230.
18. *Jones R.L., Critchley H.O.D., Brooks J. et al.* Localisation and temporal expression of Prolactin Receptor in human Endometrium // J.Clin.Endocr.Metab. – 1998. – Vol. 83. – N 1. – P. 258–62.
19. *Maslar I.A., Riddick D.H.* Prolactin production by human endometrium during the normal menstrual cycle. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 135. – N 6. – P. 751–54.

## THE DYNAMICS OF PROLACTIN LEVEL IN BLOOD WOMEN DURING THE MENSTRUAL CYCLE

Beskrovniy S.V., Baybuz D.V.

■ **Summary:** The particularities of Prolactin (PRL) level in the blood serum of women with maintaining menstrual cycle are investigated. It has the important signifiy for diagnostics and treatment of transient hyperprolactinemia. The results of investigation have shown, that the PRL level in blood serum of women particularly fluctuated during menstrual cycle with growth in the second half of it. The optimal time of the blood sampling for PRL level measuring in the preserving menstrual cycle is the time of its maximal increase in the end of the hormonal cycle. The hormonal and menstrual cycle of women does not always correspond exactly by duration. The registration of rectal temperature may be used as the method of hormonal cycle control.

■ **Key words:** prolactin; dynamics; blood sampling; normal menstrual cycle; hyperprolactinemia transient; diagnostics