

УДК 616.433

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КАНЮЛИРОВАННОГО ТЕСТА НА ПРОЛАКТИН У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Малышко М.А.<sup>1</sup>, Карлович Н.В.<sup>1</sup>, Ромашко А.Н.<sup>2</sup>, Юрени Е.В.<sup>2</sup>, Мохорт Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Минский городской клинический эндокринологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Представлены результаты одноцентрового наблюдательного исследования 147 пациенток с гиперпролактинемией, из них 41 женщина с нарушением менструального цикла и 106 женщин без нарушения менструального цикла. В ходе канюлированного теста установлено, что частота стресс-индуцированной гиперпролактинемии среди пациенток с умеренной ГП составляет 66 % и не имеет значимых различий в группе пациенток с нарушениями менструального цикла. Не установлено различий частоты других этиологических причин гиперпролактинемии между пациентками с нарушениями и без нарушений менструального цикла. Сделан вывод: проведение канюлированного теста на пролактин оправдано у всех пациенток с гиперпролактинемией вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла, для оптимизации назначения агонистов дофаминовых рецепторов.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия; нарушения менструального цикла; олигоменорея; аменорея; канюлированный тест на пролактин.

**Введение.** Нормальный менструальный цикл результат нейрогормональных взаимоотношений между центральной нервной системой, гипоталамусом, гипофизом, яичниками и маткой. Среди пациентов с гиперпролактинемией (ГП) нарушения менструального цикла по данным разных источников оставляют от 35 до 77,5 % [1], [2], [3]. ГП одна из наиболее частых причин вторичной аменореи, достигает 25 % [4], [5].

Наиболее часто встречаемые формы нарушений менструального цикла у женщин с ГП – олигоменорея и вторичная аменорея. Механизмом развития аменореи является подавление пульсирующего гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). В результате повышенного синтеза пролактина (ПРЛ) в гипоталамусе уменьшается синтез и выделение ГнРГ и, соответственно, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. В яичниках ПРЛ тормозит гонадотропинзависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам, секрецию прогестерона желтым телом [5]. Вторичная ГП, обусловленная некомпенсированным гипотиреозом, может быть способствующим гормональным фактором у пациентки с аменореей.

Значения ПРЛ при различных нарушениях менструального цикла diskutabelnye. У женщин с пролактиномой частота нарушений менструального цикла увеличивалась соответственно уровню сыровоточного ПРЛ: при уровне ПРЛ < 1000 мМЕ/л 47 % пациен-

ток имели НМЦ, а при уровне ПРЛ в сыровотке > 2500 мМЕ/л доля пациенток с НМЦ составила 79,2 % [6].

Влияние лечения агонистами дофамина влияет на нормализацию менструального цикла у определенной когорты пациенток. По данным М. Fachi и соавт. лечение агонистами дофамина способствовало нормализации менструального цикла с овуляцией у 78 % пациентов [3].

**Цель работы:** проанализировать структуру этиологических причин гиперпролактинемии у пациенток репродуктивного возраста в зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла.

**Материалы и методы.** В исследование включены 147 пациенток с ГП, которые обращались за медицинской помощью в УЗ «Минский городской консультативный эндокринологический центр» с декабря 2022 г. по март 2025 г. Отбор пациентов для участия в исследовании осуществляли по следующим критериям: наличие лабораторно выявленной ГП; возраст на момент обследования 18–50 лет. Пациентки с НМЦ составили группу 1 ( $n = 41$ ), без НМЦ – группу 2 ( $n = 106$ ).

Критериями включения в группу 1 являлись установленные нарушения менструального цикла: олигоменорея (средняя длительность менструального цикла более 38 дней или частота менструаций менее 9 в год) и вторичная аменорея (отсутствие менструации в течение 6 месяцев и более у ранее менструировавших женщин.).

У всех пациентов определена сывороточная концентрация ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, эстрадиола, тестостерона электрохемилюминесцентным методом с использованием коммерческих наборов фирмы Roche Diagnostics GmbH на автоматическом анализаторе Modular.

ГП диагностировали в соответствии с рекомендациями международного эндокринологического сообщества:  $>25$  нг/мл (530 мМЕ/л) у женщин [7]. Референсные значения сывороточных концентраций половых гормонов и ТТГ представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Референсные значения сывороточных концентраций половых гормонов

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения
ФСГ	мМЕ/л	3,5–12,5
ЛГ	мМЕ/л	2,4–12,6
Тестостерон	нг/мл	0,0084–0,481
Эстрадиол	нг/мл	30,9–90,4
ТТГ	мМЕ/л	0,4–4,0

Пациентам утром натощак выполнен канюлированный тест на пролактин. После установки венозного катетера (канюли) забор крови

Для статистической обработки результатов использовали компьютерные программы Excel и STATISTICA 12.0 (Stat Soft, 2001). Проверку показателей на нормальность проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Распределение сывороточной концентрации пролактина значительно отличалось от нормального, поэтому применялись непараметрические методы статистики (данные представлены в виде медианы, 25 %-го и 75 %-го квартилей – Me (LQ–UQ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В целом у 27,0 % обследованных пациенток установлены НМЦ. Превалирующим нарушением менструального цикла являлась олигоменорея, она выявлена у 39 (95,1 %) пациенток с НМЦ. Вторичная аменорея диагностирована у 2 (4,8 %) пациенток. Сравнительная характеристика групп пациенток с ГП представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, обследованные пациентки имели умеренную ГП, показатели ПРЛ крови варьировали в пределах 530–2000 мМЕ/л и были достоверно выше в группе 2 (без НМЦ), чем в группе 1 (с НМЦ).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациенток с гиперпролактинемией

Показатель	Группа 1, $n = 41$	Группа 2, $n = 106$	Достоверность различий
Возраст, лет	$29 \pm 8,1$	$32,7 \pm 13,4$	$t = 2,4; p = 0,01$
Пролактин, мМЕ/л	892,2 (683,1–1232,5)	934,5 (708,5–1245)	$z = -2,7; U = 7357; p = 0,007$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,5 \pm 6,0$	$23,3 \pm 5,2$	$t = 1,3; p = 0,5$
Общее кол-во пациенток с наличием жалоб, n (%):			
со специфическими жалобами	7 (17,0 %)	50 (47,2 %)	$\chi^2 = 5,6; p = 0,01$
с неспецифическими жалобами	8 (19,5 %)	32 (30,2 %)	$\chi^2 = 1; p = 0,3$
Средняя продолжительность менструального цикла, дней	$45 \pm 12,3$	$28,7 \pm 3$	$\chi^2 = 14,2; p = 0,002$

выполняли непосредственно после канюлирования (T0), затем через 60 мин (T1) и 120 мин (T2). После каждого забора крови в течение 15 мин внутривенно капельно вводили 0,9 % раствор хлорида натрия.

У пациентов оценивали наличие специфических для синдрома ГП жалоб, таких как галакторея, бесплодие, а также неспецифических жалоб: боль в молочных железах, прибавка массы тела, головная боль, головокружение, утомляемость, акне. У всех пациенток уточняли анамнез для установления причины ГП, выполняли антропометрию с расчетом индекса массы тела.

В целом по группе снижение сывороточной концентрации ПРЛ в ходе теста (точка 2 в сравнении с точкой 0) установлено у 126 пациентов (82,9 %), медиана снижения составила 77,3 мМЕ/л (21,4–158,4). В точке 1 по сравнению с точкой 0 снижение выявлено у 133 пациентов (88,2 %), медиана снижения составила 143,6 мМЕ/л (72,7–299,7). В точке 2 по сравнению с точкой 1 снижение установлено у 126 пациентов (82,9 %), медиана снижения составила 104,9 мМЕ/л (44,7–174,4). Результаты сывороточных концентраций ПРЛ в точках T0, T1, T2 канюлированного теста представлены по группам 1 и 2 в табл. 3.

Таблица 3 – Результаты канюлированного теста на пролактин

Точка контроля	Пролактин, Ме (LQ–UQ), мМЕ/л		Достоверность различий
	Группа 1	Группа 2	
T0	855,9 (578,5–1056)	701,2 (495,8–1035)	$U = 7138,5; z = -3,4; p = 0,0004$
T1	564,7 (422,5–783)	596,7 (427–818,5)	$U = 8151; z = -2,1; p = 0,03$
T2	424,3 (320,0–611,1)	453,2 (331,7–661,5)	$U = 8468; z = -1,7; p = 0,08$

В целом по группе положительный канюлированный тест (истинная ГП) установлен в 32,9 % случаев. Результаты канюлированного теста не имели статистически значимых различий между пациентками группы 1 и группы 2, данные приведены в табл. 4.

на наличие или отсутствие такого значимого клинического проявления ГП, как НМЦ, по крайней мере у пациенток с умеренной ГП.

**Заключение.** Частота стресс-индуцированной ГП у женщин с пациенток с нарушениями

Таблица 4 – Данные оценки канюлированного теста на пролактин

Результат канюлированного теста	Человек (%)		Достоверность различий
	Группа 1	Группа 2	
Отрицательный тест (стресс-индуцированная ГП)	26 (63,4 %)	71 (67,0 %)	$\chi^2 = 0,1; p = 0,7$
Положительный тест (истинная ГП)	15 (36,6 %)	35 (33,0 %)	$\chi^2 = 0,08; p = 0,7$

Оценка сывороточных концентраций гормонов приведена в табл. 5.

менструального цикла составила 63,3 % и статистически значимо не отличается от аналогичного

Таблица 5 – Оценка сывороточных концентраций гормональных показателей

Показатель	Ме (LQ–UQ)		Достоверность различий
	Группа 1	Группа 2	
ФСГ, мМЕ/л	5,9 (4,8–6,9)	5,9 (4,6–8,26)	$U = 3046,5; z = -1,2; p = 0,2$
ЛГ, мМЕ/л	7,1 (4,7–10,3)	7,34 (5,01–8,96)	$U = 2991,5; z = -2,0; p = 0,04$
Тестостерон, нг/мл	0,48 (0,32–0,578)	0,32 (0,23–0,42)	$U = 2318; z = 1,5; p = 0,1$
Эстрадиол, нг/мл	56,3 (34–82)	55,9 (36,9–98,2)	$U = 1796; z = 0,7; p = 0,5$
ТТГ, мМЕ/л	2,67 (1,9–3,2)	2,19 (1,68–2,95)	$U = 4083; z = -1,3; p = 0,2$

У большинства обследуемых пациенток установленные гормональные показатели соответствовали референсным значениям и не имели статистически значимых отличий по группам. В общей группе пациенток 25 % имели гипотиреоз, который во всех случаях был компенсирован адекватной заместительной терапией (лекарственное средство – левотироксин натрия). Структура этиологических причин ГП у пациенток группы 1 и 2 представлена в табл. 6.

Как следует из табл. 6, этиологическая причина ГП не оказывает значимого влияния

показателя у пациенток без НМЦ. Статистически значимых различий по наличию жалоб, сывороточным концентрациям половых гормонов, а также этиологическим причинам ГП у пациенток с нарушениями и без нарушений менструального цикла. Совокупность результатов свидетельствует: проведение канюлированного теста на пролактин оправдано у всех пациенток с гиперпролактинемией вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла, с целью оптимизации назначения агонистов дофаминовых рецепторов.

Таблица 6 – Оценка этиологических причин гиперпролактинемии

Показатель	Человек (%)		Достоверность различий
	Группа 1	Группа 2	
Стресс-индуцированная ГП	26 (63,4 %)	71 (67,0 %)	$\chi^2 = 0,1; p = 0,7$
Макропролактинемия	7 (17,1 %)	9 (8,5 %)	$\chi^2 = 2,0; p = 0,1$
Пролактинома	3 (7,3 %)	24 (22,6 %)	$\chi^2 = 4,3; p = 0,03$
СПКЯ, аденомиоз	4 (9,8 %)	2 (1,9 %)	$\chi^2 = 3,4; p = 0,06$
Лекарственная ГП	1 (2,4 %)	0	$\chi^2 = 1,7; p = 0,2$

## Список цитированных источников:

- Гендерные особенности гиперпролактинемического синдрома / Мельниченко Г.А [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 26–31.
- Menstrual Cycle Abnormalities in Patients with Prolactinoma and Drug-induced Hyperprolactinemia / Kulshreshtha B. [et al.] // Indian J Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 21. – № 4. – P. 545–550.
- Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis / Fachi M.M. [et al.] // J. Clin. Pharm. Ther. – 2021. – Vol. 46. – № 6. – P. 1549–1556.
- Epidemiological and clinical profiles of Saudi patients with hyperprolactinemia in a single tertiary care center / Mahzari M. [et al.] // Ann. Saudi Med. – 2022. – Vol. 42. – № 5. – P. 334–342.
- Systematic review of the association between thyroid disorders and hyperprolactinemia / Khan A.A. [et al.] // Thyroid Res. – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 1.
- Interpretation of Serum Gonadotropin Levels in Hyperprolactinaemia/ Abbara A. [et al.] // Neuroendocrinology. – 2018. – Vol. 107. – № 2. – P. 105–113.
- Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical / S. Melmed [et al.] // The J of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Vol. 96. – № 2. – P. 273–288.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CANNULATED PROLACTIN TEST RESULTS  
IN PATIENTS WITH MENSTRUAL CYCLE DISORDERS AND HYPERPROLACTINEMIA

**Malyshko M.A.<sup>1</sup>, Karlovich N.V.<sup>1</sup>, Romashko A.N.<sup>2</sup>, Yurenka A.V.<sup>2</sup>, Mokhort T.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*“Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*“Minsk City Clinical Endocrinology Center”, Minsk, Republic of Belarus*

The normal menstrual cycle is the result of neurohormonal relationships between the central nervous system, hypothalamus, pituitary gland, ovaries and uterus. Among patients with hyperprolactinemia, menstrual cycle disorders, according to literary data, account for 35% to 77.5% of patients. The study included 147 patients with hyperprolactinemia who sought medical care at the Minsk Clinical Endocrinological Center in the period from December 2022 to March 2025. The article presents the results of a single-center observational study of patients with hyperprolactinemia, including 41 women with menstrual cycle disorders and 106 women in the comparison group with hyperprolactinemia without menstrual cycle disorders. The cannulated test showed that the frequency of stress-induced hyperprolactinemia in patients with menstrual cycle disorders was 63.3%. It is concluded that the cannulated prolactin test is recommended to all patients with hyperprolactinemia, regardless of the presence or absence of menstrual cycle disorders, in order to optimize the prescription of dopamine receptor agonists.

**Keywords:** hyperprolactinemia; menstrual irregularities; oligomenorrhea; amenorrhea; cannulated prolactin test.