



Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет

О.Д. Рымар¹, С.М. Воевода^{1, 2}, Д.В. Денисова¹, Е.В. Шахтшнейдер¹, Е.М. Стахнёва¹, Л.В. Щербакова¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

² ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

Цель исследования: изучить уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (ПРЛ) и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

Дизайн: поперечное исследование.

Материалы и методы. Обследована репрезентативная выборка женщин 25–45 лет. Средний возраст участниц — 36,0 ± 6,2 года. У 416 женщин методом иммуноферментного анализа определены уровни ПРЛ и ТТГ.

Результаты. Медиана ТТГ обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ — 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. Статистически значимая разница между значениями медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах (25–29, 30–34, 35–39 и 40–45 лет) не обнаружена: $p = 0,559$, $p = 0,197$ (Н-критерий Краскела — Уоллеса). У женщин без нарушения менструального цикла и патологии щитовидной железы (ЩЖ) медиана ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл, а при нарушении менструального цикла и/или патологии ЩЖ — 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между показателями ПРЛ статистически значима ($p = 0,001$). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений) в квартилях ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]): $p = 0,078$. Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскела — Уоллеса): $p = 0,044$. Во всей выборке обнаружена слабая корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ: коэффициент корреляции по Спирмену (r) составил 0,09, $p = 0,067$. Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически незначимой.

Заключение. Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент пациенток с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Можно отметить, что гиперпролактинемия нередка у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

Ключевые слова: пролактин, тиреотропный гормон, нарушение менструального цикла.

Финансирование: работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Вклад авторов: Рымар О.Д. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, участие в написании всех разделов и заключения, утверждение рукописи для публикации; Воевода С.М. — отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Денисова Д.В. — организатор скрининга мужчин и женщин 25–44 лет в г. Новосибирске, редактирование текста; Шахтшнейдер Е.В. — участие в написании разделов материалы и методы; Стахнёва Е.М. — участие в написании разделов материалы и методы, интерпретация данных; Щербакова Л.В. — формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, участие в написании текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Щербакова Л.В. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51



Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45

O.D. Rymar¹, S.M. Voevoda^{1, 2}, D.V. Denisova¹, E.V. Shakhshneider¹, E.M. Stakhnyova¹, L.V. Shcherbakova¹

¹ Research Institute for Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation 630089

² Federal Research Center — Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov St., Novosibirsk, Russian Federation 630089

Objective of the Study: To evaluate thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) levels and their interrelationships in a population-based sample of women aged 25 to 45.

Воевода Светлана Михайловна — сотрудник научно-клинического отделения НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН; аспирант ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4403-6722. E-mail: sm.voevoda@mail.ru (Окончание на с. 47.)

Study Design: This was a cross-sectional study.

Materials and Methods: A representative sample of women aged 25 to 45 was examined. The mean subject age was 36.0 ± 6.2 years. PRL and TSH levels were measured by ELISA in 416 women.

Study Results: The median TSH level in the study participants was 1.48 [0.98; 2.19] IU/ml, and the median level of PRL was 12.13 [6.75; 18.85] ng/ml. There was no significant difference in the median TSH and PRL levels in four subgroups (25–29, 30–34, 35–39, and 40–45 years of age) did not show any significant differences ($p = 0.559$ and $p = 0.197$, using the Kruskal-Wallis H test). In women without menstrual or thyroid disorders, the median TSH level was 1.49 [1.02; 2.06] IU/ml and PRL was 10.79 [5.92; 17.12] ng/ml, while in those with menstrual and/or thyroid disorders, these levels were 1.43 [0.86; 2.63] IU/ml and 14.34 [8.54; 21.35] ng/ml, respectively, with the difference in PRL levels being statistically significant ($p = 0.001$). There was a tendency toward an increase in TSH (within the normal range) in women stratified into quartiles by PRL, despite a significant increase in the median PRL level in the fourth quartile compared with the first (4.51 [3.56; 5.48] – 24.38 [21.33; 30.45]; $p = 0.078$). There was a significant difference in the TSH levels in women stratified into quartiles by PRL, using the Kruskal-Wallis H test ($p = 0.044$). In the study sample as a whole, there was a weak correlation between TSH and PRL levels; the Spearman's rank correlation coefficient (R_s) was 0.09 ($p = 0.067$). The study revealed a higher proportion of women with elevated TSH and PRL levels among the participants who had reported menstrual disorders than among those without such problems, although the difference was not statistically significant.

Conclusion: Among females with or without menstrual disorders, the proportion of women who have elevated PRL levels is higher than that of women with elevated TSH levels. Thus, hyperprolactinemia is a common condition in young women with menstrual disorders. Based on these screening data, we plan to perform further examinations of these women to determine the causes of hyperprolactinemia and provide necessary treatment.

Keywords: prolactin, thyroid-stimulating hormone, menstrual disorders.

Financing: This study was carried out within the framework a budget-funded project, which was part of government-mandated program No. 0324-2018-0001 (No. AAAA-A17-117112850280-2), entitled “Epidemiological monitoring of public health and evaluation of molecular genetic and molecular biology mechanisms of common medical conditions in people living in Siberia: improving approaches to diagnosis, prevention, and treatment”.

Contribution: Rymar, O.D. — study design, thematic publications reviewing, review of critically important material, participation in preparation of all sections and conclusion, approval of the manuscript for publication; Voevoda, S.M. — subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Denisova, D.V. — organised for screening of men and women aged 25–44 in Novosibirsk, article reviewing; Shakhshneider, E.V. — participation in preparation of “Material and Methods” section, Stakhneva, E.M. — participation in preparation of “Material and Methods” section, data interpretation; Scherbakova, L.V. — database compilation, data analysis and interpretation, participation in manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Rymar O.D., Voevoda S.M., Denisova D.V., Shakhshneider E.V., Stakhnyova E.M., Shcherbakova L.V. Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 46–51. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51

Тиреоидная система является одной из ведущих систем, определяющих функциональное состояние организма в норме и при патологии. Функция щитовидной железы (ЩЖ) регулируется преимущественно ТТГ — гликопротеином, выделяемым гипофизом. Пролактин (ПРЛ) — гормон, обладающий более чем 300 различными биологическими эффектами. Основным местом синтеза ПРЛ является аденогипофиз — один из важнейших органов регуляции функции эндокринных желез, расположенный в головном мозге.

Сниженная функция ЩЖ, характеризующаяся повышением содержания ТТГ, также может сопровождаться ростом уровня ПРЛ (тиреолиберин в повышенных количествах стимулирует синтез ТТГ и ПРЛ за счет перекрестного эффекта).

Гормональные нарушения женской репродуктивной системы включают проблемы, возникающие в результате aberrантной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [1–3]. В ряде исследований подчеркивается связь

гипертиреоза или гипотиреоза, гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, ановуляторными циклами, снижением частоты беременностей. При различных нарушениях менструального цикла часто обнаруживаются изменения уровней ПРЛ и ТТГ [4–6].

Цель исследования: изучить показатели ТТГ и ПРЛ и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2013–2016 гг. в Новосибирске обследована случайная городская популяционная выборка мужчин и женщин 25–45 лет ($n = 1512$, из них 840 женщин). Средний возраст обследованных женщин — $36,0 \pm 6,2$ года.

Исследование проводилось в скрининг-центре Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского

Денисова Диана Вахтанговна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической медицины НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9829-7692. E-mail: denisovadiana@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. E-mail: Orymar23@gmail.com

Стахнёва Екатерина Михайловна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7154-5094. E-mail: Stahneva@yandex.ru

Шахтшейдер Елена Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9453-9067. E-mail: 2117409@mail.ru

Щербаклова Лилия Валерьевна — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 5849-7040. E-mail: 9584792@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 46.)

центра Института цитологии и генетики СО РАН ((НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск) в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Обследована репрезентативная выборка из населения Октябрьского района Новосибирска. Выбранный район по национальному составу, занятости населения, наличию крупных промышленных предприятий, учебных и культурных заведений — типичный административный район Новосибирска. Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–45 лет. С помощью генератора случайных чисел сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2000 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по некоторым данным, на обследование соглашаются не более 15–20%), поэтому применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. Дизайн настоящей работы — поперечное исследование. Из 2000 человек, которые были приглашены на обследование, скрининговое обследование прошли 1512. В исследование были включены лица, подписавшие информированное согласие на участие. Исключались отказавшиеся от взятия крови для изучения биохимических и гормональных показателей.

В анализ в данной работе вошли показатели 416 женщин (методом случайных чисел сформирована выборка из 840). Проведен сбор информации с помощью структурированного опросника (включавшего в том числе вопросы по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла). Из 416 обследованных женщин регулярный менструальный цикл был у 269; 120 женщин ответили, что имеют заболевания ЩЖ и/или нарушения менструального цикла, из них 36 отметили нарушения менструального цикла и не указали, что есть заболевания ЩЖ. Не ответили на вопросы анкеты по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла 27 женщин.

Выполнены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ). Кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натошак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (–70 °С). Гормональное и биохимические исследования крови выполнены в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Определение уровня общего холестерина и холестерина ЛПВП, триглицеридов проведено энзиматическим мето-

дом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели глюкозы плазмы (ГП) крови осуществлялся по формуле (European Association for the Study of Diabetes, 2005 г.):

$$\text{ГП (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Уровни ПРЛ и ТТГ определены методом ИФА с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL), (Elisa, Monobind Inc., США) на ИФА-анализаторе Multiscan EX (Финляндия). За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях использованных наборов (ПРЛ — 1,2–19,5 нг/мл, ТТГ — 0,39–6,16 МЕ/мл).

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета программ SPSS (v.13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Значения ПРЛ и ТТГ представлены медианой и квартилями (Me [25; 75]), так как по тесту Колмагорова — Смирнова получено ненормальное распределение показателей.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни, внутригрупповые корреляции признаков оценивались при расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Использовался многофакторный логистический регрессионный анализ для изучения ассоциаций гиперпролактинемии и ряда изучаемых факторов. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался меньше или равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана ТТГ у обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ — 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. При анализе значений медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах статистически значимая разница между ними не обнаружена: $p = 0,559$, $p = 0,197$ (Н-критерий Краскела — Уоллеса) (табл. 1).

У 269 женщин без нарушения менструального цикла и патологии ЩЖ показатель медианы ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. У 120 пациенток с нарушением менструального цикла и/или с патологией ЩЖ обнаружены сопоставимые показатели медианы ТТГ и более высокие — ПРЛ: 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между уровнями ПРЛ была статистически значимой ($p = 0,001$).

Изучены показатели ТТГ в квартилях ПРЛ (табл. 2). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений), несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]): $p = 0,078$. Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскела — Уоллеса): $p = 0,044$.

Во всей изучаемой выборке обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ: коэффициент

Таблица 1

Уровни тиреотропного гормона и пролактина в изучаемых возрастных группах, Ме [25; 75]

Показатели	25–29 лет (n = 90)	30–34 года (n = 100)	35–39 лет (n = 87)	40–45 лет (n = 139)
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,38 [1,00; 1,94]	1,42 [0,94; 2,09]	1,51 [0,99; 2,34]	1,52 [0,98; 2,22]
Пролактин, нг/мл	11,64 [6,24; 19,09]	12,37 [6,66; 19,43]	9,84 [6,57; 15,57]	13,41 [7,84; 20,03]

Значения Me [25; 75] тиреотропного гормона в квартилях пролактина

Показатель	Квартили пролактина, нг/мл			
	1-й (n = 104) 4,51 [3,56; 5,48]	2-й (n = 104) 9,44 [8,00; 10,80]	3-й (n = 104) 14,87 [13,54; 16,41]	4-й (n = 104) 24,38 [21,33; 30,45]
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,42 [0,94; 1,97]	1,47 [0,99; 1,99]	1,51 [0,97; 2,22]	1,49 [1,05; 2,79]

корреляции по Спирмену (r) составил 0,10, $p = 0,067$. По данным многофакторной логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной взят показатель гиперпролактинемии ($\geq 19,5$ и $< 19,5$ нг/мл), а в качестве независимых показателей — возраст, концентрация ТТГ, наличие/отсутствие заболеваний ЩЖ, наличие/отсутствие менструаций, наличие/отсутствие артериальной гипертензии, наличие/отсутствие гиперхолестеринемии, при повышении содержания ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составил 1,202 (95%-й ДИ [1,027–1,406]) (табл. 3).

Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически незначимой (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе наблюдается значительное разнообразие в представлении референсных значений ПРЛ и ТТГ. В нашем исследовании использовались тест-системы к лабораторным наборам производителя из США. Значения, указанные для ПРЛ, — 1,2–19,5 нг/мл, для ТТГ — 0,39–6,16 МЕ/мл. В других исследованиях применяются лабораторные наборы с рекомендуемыми нормальными значениями ТТГ в диапазоне от 0,4–4,05 до 0,4–6,89 МЕ/мл. Такая же ситуация и с представлением нормы ПРЛ, верхний показатель колеблется от 19,5 до 25 нг/мл.

Таблица 3

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Показатели	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал	P
Возраст	1,002	0,961–1,045	0,918
Индекс массы тела	0,718	0,434–1,188	0,197
Тиреотропный гормон	1,202	1,027–1,406	0,022
Наличие/отсутствие артериальной гипертензии	1,497	0,703–3,188	0,296
Наличие/отсутствие гиперхолестеринемии	1,085	0,661–1,781	0,747
Наличие/отсутствие заболеваний щитовидной железы	1,711	0,986–2,969	0,056
Наличие/отсутствие менструаций	1,418	0,286–7,043	0,669

Нами определены референсные значения ТТГ и ПРЛ для женщин 25–45 лет с регулярным менструальным циклом, которые представлены медианой. Они составили для ТТГ 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл; для ПРЛ — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. Для большинства лабораторий нормальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у женщин — менее 25 нг/мл (1 нг/мл эквивалентен 21,2 мМЕ/л). В зарубежных рекомендациях указывается, что однократного выявления повышенного уровня сывороточного ПРЛ достаточно для постановки диагноза гиперпролактинемии при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венопункции [6, 7]. В Федеральных клинических рекомендациях по гиперпролактинемии (2015) рекомендовано двукратное измерение содержания ПРЛ [8–10].

Несмотря на то что вопрос связи ТТГ и ПРЛ казался решенным и причины колебания уровней этих гормонов относительно друг друга давно понятны, в настоящий момент представлено довольно много исследований, посвященных изучению и анализу связи между ТТГ и ПРЛ. В нашей работе во всей изучаемой выборке женщин обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа свидетельствуют, что при повышении уровня ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составляет 1,202. Более значимые связи между ТТГ и ПРЛ показаны в работах на выборках женщин с наличием какого-то конкретного заболевания ЩЖ или расстройств репродуктивной функции.

Так, в исследовании, выполненном учеными в Малайзии, были изучены ассоциации уровней гормонов ЩЖ и ПРЛ у 50 женщин с вторичной аменореей и 52 женщин без нарушений менструального цикла, которые составили группу контроля. Выявлено, что среднее содержание ПРЛ в исследуемой группе было значительно выше, чем в контрольной: $23,28 \pm 18,53$ против $6,57 \pm 4,68$ нг/мл ($p = 0,001$);

Таблица 4

Частота повышенных уровней тиреотропного гормона и пролактина у женщин с нарушениями менструального цикла и без них, n (%)

Показатели	Нарушения менструального цикла (n = 36)	Регулярный менструальный цикл (n = 269)	P
Повышенный уровень пролактина	9 (25,0)	51 (19,0)	0,398
Повышенный уровень тиреотропного гормона	1 (2,8)	5 (1,9)	0,535

показатели ТТГ были сопоставимыми: $4,42 \pm 4,09$ против $3,40 \pm 2,43$ нг/мл ($p = 0,334$). Гиперпролактинемия наблюдалась у 56% пациенток с аменореей.

Когда авторы сравнили уровни свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и ТТГ у женщин с аменореей с нормальным и высоким содержанием ПРЛ, то обнаружили, что уровень ТТГ был выше у женщин с вторичной аменореей и гиперпролактинемией по сравнению с таковым у пациенток с вторичной аменореей и нормопролактинемией: $5,40 \pm 5,17$ против $2,72 \pm 1,90$ нг/мл ($p = 0,049$), тогда как уровни свободного Т3 и свободного Т4 были выше у женщин с аменореей и нормальным уровнем ПРЛ, но разница оказалась незначимой ($p = 0,203$).

Выявлена положительная корреляция между показателями ПРЛ, ИМТ и ТТГ, тогда как отрицательная корреляция ПРЛ наблюдалась со свободным Т3, свободным Т4 и с возрастом. Более высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови зафиксирован у женщин основной группы, у которых был эутиреоз, субклинический и первичный гипотиреоз или гипертиреоз, по сравнению с таковым в группе контроля с соответствующими нарушениями функции ЩЖ. Исследователи заключают, что частота гиперпролактинемии выше у женщин с аменореей. Заболевания ЩЖ у участниц обеих групп были сопоставимыми. Обнаружено, что сывороточный уровень ТТГ выше у женщин с вторичной аменореей и с гиперпролактинемией по сравнению с таковым у женщин с аменореей и нормопролактинемией [11].

Подобные данные представлены и в других исследованиях. Концентрации ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови были определены у 90 женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, у 90 женщин с нормопролактинемией и бесплодием; 50 женщин, у которых были беременности, составили группу контроля. Средние уровни ПРЛ и ТТГ у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией были значительно выше, чем у участниц группы контроля: $63,09 \pm 61,78$ против $8,21 \pm 3,71$ нг/мл и $2,5 \pm 3,15$ против $1,4 \pm 0,73$ мЕд/мл ($p < 0,05$).

Средние значения ТТГ у женщин с нормопролактинемическим бесплодием и в контрольной группе были сопоставимыми ($1,3 \pm 0,63$ и $1,4 \pm 0,73$ мЕд/мл). Только в контрольной группе уровень ПРЛ коррелировал положительно и статистически значимо с содержанием ТТГ ($r = 0,3045$, $p = 0,031$), значимая корреляция между уровнями ПРЛ и Т3 и Т4 не найдена. Однако не было никакой корреляции между содержанием ПРЛ и ТТГ, Т3 и Т4 в обеих группах женщин с бесплодием. Авторы делают вывод о том, что гиперпролактинемия с дисфункцией ЩЖ может быть основным фактором, способствующим бесплодию, и, следовательно, оценка показателей ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ должна быть включена в исследование бесплодных женщин, особенно с гиперпролактинемией [12].

Р. Вхеет и соавт. обследовали 176 женщин в возрасте от 20 до 40 лет. Они были разделены на две группы: 88 пациенток с бесплодием составили основную группу, 88 женщин, у которых были беременности, — контрольную. Определялись уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ. Максимальное количество женщин с бесплодием было в возрастной группе 30–40 лет. Уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ у бесплодных женщин составили $8,77 \pm 4,65$ мЕд/мл, $7,64 \pm 5,16$ мЕд/мл и $18,59 \pm 7,50$ нг/мл соответственно, у фертильных — $6,71 \pm 4,12$ мЕд/мл, $5,66 \pm 3,17$ мЕд/мл и $13,44 \pm 5,82$ нг/мл соответственно. Из этого следует, что повышенные концентрации ФСГ, ЛГ и ПРЛ могут быть одной из важных причин бесплодия у женщин [13].

В исследовании, выполненном в Пакистане, при оценке репродуктивной функции у 200 женщин в возрасте до 49 лет уровень ТТГ у пациенток с бесплодием ($n = 79$) имел отклонения от референсных значений в сторону гипотиреоза в отличие от такового в контрольной группе [14]. Другое исследование представляет данные о распространенности нарушений менструального цикла (в основном олигоменореи): у 23% из 171 женщины с гипотиреозом и 8% из 214 участниц группы контроля ($p < 0,05$). Авторы демонстрируют связь между нарушением менструального цикла и высокими концентрациями ТТГ в сыворотке крови [15].

Вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови при первичном гипотиреозе происходит повышение секреции тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение не только ТТГ, но и ПРЛ. При длительно протекающем первичном гипотиреозе возникают галакторея и нарушения менструального цикла [3–8].

Ю.Г. Надь были обследованы 254 женщины в возрасте старше 40 лет, которых распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошла 51 женщина с гипопролактинемией, средний возраст (СВ) — $48,94 \pm 0,56$ года, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен у 14 (27,45%) участниц. Во 2-ю группу включили 163 пациенток с нормопролактинемией, СВ — $46,92 \pm 0,29$ года, АИТ обнаружен у 29 (17,79%). И 3-ю группу составили 40 пациенток с гиперпролактинемией, СВ — $45,9 \pm 0,66$ года, АИТ найден у 17 (42,5%). Содержание тиреоидных гормонов в группе гипопролактинемии статистически значимо отличалось от такового в группе гиперпролактинемии. У женщин в возрасте до и старше 40 лет при гиперпролактинемии отмечалось увеличение уровня ТТГ ($4,00 \pm 0,25$ и $3,78 \pm 0,9$ мЕд/мл соответственно), что свидетельствовало о нарушении гипофизарной функции на фоне структурных изменений гипофиза (гиперплазии, аденомы) и в равной степени приводило к развитию субклинического гипотиреоза у женщин различного возраста. Автор, как и в нашей работе, выявил слабую положительную корреляцию между концентрациями ПРЛ и ТТГ: $r = 0,15$, $p < 0,05$ [16].

В Индии у 2848 человек выполнено гормональное исследование. Обнаружилось, что самая высокая частота гиперпролактинемии у женщин и мужчин была при первичном гипотиреозе: 42,95% и 39,53% соответственно ($n = 192$), тогда как при нормальном уровне ТТГ — 2,32% и 2,02% соответственно ($n = 1886$) ($p < 0,001$). Получена значимая положительная корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ при наличии гипотиреоза [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании, включавшем репрезентативную выборку женщин в возрасте от 25 до 45 лет, определены показатели медианы ТТГ — 1,49 [1,02; 2,06] мЕд/мл — и пролактина (ПРЛ) — 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. Отмечено минимальное колебание уровня ТТГ между квартилями ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому. Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент обследованных с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Таким образом, можно отметить, что гиперпролактинемия нередка у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sirohi T., Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. *J. Family Med. Prim. Care.* 2018; 7(6): 1279–82. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_155_18
2. Chen A.X., Burt M.G. Hyperprolactinaemia. *Aust. Prescr.* 2017; 40(6): 220–4. DOI: 10.18773/austprescr.2017.060
3. Poppe K., Velkeniers B., Gliinoer D. Thyroid disorders in infertile women. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007; 66(3): 309–21. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x
4. Vilar L., Fleseri M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014; 58(1) 9–22. DOI: 10.1590/0004-2730000003002
5. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151(suppl.3): U25–37.
6. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692
7. Halperin Rabinovich I., Gómez R.C., García Mouriz M., Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. *Endocrinol. Nutr.* 2013; 60(6): 308–19. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.11.005
8. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: НПЦ ЭМП; 2005. 26 с. [Anciferov M.B., Sviridenko N.Yu. Sindrom gipotireoza: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendacii. M.: NPC EHP; 2005. 26 s. (in Russian)]
9. Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Романцова Т.И., Гринева Е.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с. [Mel'nichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Romantsova T.I., Grineva E.N. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differencial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 19 s. (in Russian)]
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1072 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo. M.: GEHOTAR-Media; 2013. 1072 s. (in Russian)]
11. Shrestha S., Neupane S., Gautam N., Dubey R.K., Jha A.Ch., Doshi N.R. et al. Association of thyroid profile and prolactin level in patient with secondary amenorrhea. *Malays J. Med. Sci.* 2016; 23(5): 51–6. DOI: 10.21315/mjms2016.23.5.7
12. Bassey I.E., Udoh A.E., Essien O.E., Isong I.K., Gali R.M., Archibong E.E. Thyroid hormones and prolactin levels in infertile women in Southern Nigeria. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2015; 9(3): OC13–15. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11505.5659
13. Bheem P., Dinesh P., Sharma N.C. A study on serum FSH, LH and prolactin levels among infertile women. *Int. J. Med. Res. Health Sci.* 2015; 4(4): 876–8. DOI: 10.5958/2319-5886.2015.00175.7
14. Noor ul Ain, Rehman H.A., Abdullah F.E. Correlation of prolactin and thyroid hormone levels in infertile women: a cross-sectional study in Pakistan. *J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 7(1): 304. DOI: 10.4172/2161-0681.1000304
15. Binita G., Suprava P., Mainak C., Koner B.C., Alpana S. Correlation of prolactin and thyroid hormone concentration with menstrual patterns in infertile women. *J. Reprod. Infertil.* 2009; 10(3): 207–12.
16. Надь Ю.Г. Сочетание гиперпролактинемии и субклинического гипотиреоза. *Мед. совет.* 2009; 2: 42–4. [Nad' Yu.G. Sochetanie giperprolaktinemii i subklinicheskogo gipotireoza. Med. sovet. 2009; 2: 42–4. (in Russian)]
17. Sharma L.K., Sharma N., Gadpayle A.K., Dutta D. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 35: 106–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.07.012