

ЭВОЛЮЦИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ



© Л.К. Дзеранова, С.Ю. Воротникова*, Е.А. Пигарова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гиперпролактинемия имеет множественную этиологию и является наиболее частым эндокринным проявлением патологии гипоталамо-гипофизарной оси. Гиперпролактинемический гипогонадизм представляет большой научный интерес ввиду распространенности эндокринной патологии в репродуктивном периоде и влияния на метаболические процессы. Гиперпролактинемия — одно из серьезных препятствий на пути к реализации детородной функции как у женщин, так и у мужчин. В статье рассмотрены актуальные вопросы диагностики и тактики ведения пациенток с гиперпролактинемией различной этиологии в рамках прекоцепционной подготовки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпролактинемия; пролактин; аденома гипофиза; беременность; гестация; агонисты дофаминовых рецепторов; каберголин.

EVOLUTION OF PREGNANCY PLANNING IN HYPERPROLACTINEMIA

© Larisa K. Dzeranova, Svetlana Yu. Vorotnikova*, Ekaterina A. Pigarova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Hyperprolactinemia has multiple etiologies and is the most common endocrine manifestation of pathology of the hypothalamic-pituitary axis. Hyperprolactinemic hypogonadism is of great scientific interest due to the prevalence of endocrine pathology in the reproductive period and its effect on metabolic processes. Hyperprolactinemia is one of the serious obstacles to the implementation of reproductive function in both women and men. The article discusses current issues of diagnosis and management tactics for patients with hyperprolactinemia of various etiologies within the framework of pre-conception preparation.

KEYWORDS: hyperprolactinemia; prolactin; pituitary adenoma; pregnancy; gestation; dopamine agonists; cabergoline.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гиперпролактинемия имеет различную этиологию и является наиболее частым эндокринным проявлением патологии гипоталамо-гипофизарной оси.

Пролактинома — опухоль гипофиза, проявляющаяся стойкой выраженной гиперпролактинемией с частотой 60–100 случаев на млн человек с более высокой распространенностью среди женщин. Важно отметить, что в возрасте 20–50 лет соотношение женщин и мужчин в половой структуре данной нозологии оценивается как 10:1, тогда как после пятого десятилетия жизни оба пола представлены в равной степени. Гиперпролактинемия различного генеза вызывает изменения репродуктивной сферы, гипогонадизм, что в свою очередь приводит к нарушению липидного обмена и ожирению. В этой связи значимым аспектом комплексной подготовки женщины к беременности является своевременная диагностика и коррекция гиперпролактинемии.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Изучение патогенеза гиперпролактинемического гипогонадизма представляет значительный интерес ввиду высокой распространенности эндокринной патологии

в репродуктивном периоде. Пролактин оказывает влияние на всех уровнях регуляции репродуктивной системы, а также выступает как метаболически активный гормон, влияющий на жировой и углеводный обмены, снижая готовность организма к зачатию. Показано, что на фоне повышенных уровней пролактина наблюдается снижение частоты и амплитуды ЛГ [1]. Однако лишь небольшое количество нейронов, секретирующих гонадолиберин, экспрессируют рецепторы к пролактину, и гормон не влияет на их мембранную возбудимость [2]. В связи с этим исследователи склонны к гипотезе о вовлечении в механизм супрессии гонадолиберина и гонадотропинов специфических кисспептин-нейронов гипоталамуса. В одном из исследований показано, что кисспептин-нейроны обладают рецепторами к пролактину [3]. У овариэктомированных животных повышение уровня пролактина приводило к снижению экспрессии кисспептина в области аркуатного ядра, а введение нейропептида — к восстановлению репродуктивной функции [4]. У женщин с резистентными пролактиномами инъекции кисспептина способствовали значимому повышению гонадотропинов и эстрогенов [5]. Вопрос о прямом влиянии пролактина на гонадотрофы остается спорным. Физиологическое действие пролактина реализуется через пролактиновые рецепторы, относящиеся к семейству цитокиновых, представленных в виде

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

различных изоформ. Экспрессия пролактиновых рецепторов вариабельна в различные периоды менструального цикла, во время беременности и лактации [6]. Пролактин в физиологических концентрациях выполняет важную роль в стимуляции синтеза прогестерона клетками гранулезы, стимулирует экспрессию 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа [7]. Нарушение пролактинового сигналинга приводит к снижению репродуктивной функции, а мутации генов пролактина или его рецепторов — к бесплодию [6]. При гиперпролактинемии наблюдается ингибирование ароматазной активности в клетках гранулезы и снижение овариального стероидогенеза, что впоследствии приводит к снижению либидо, укорочению лютеиновой фазы, олигоменорее, аменорее и бесплодию [8, 9]. Экспрессия пролактина отмечена в фолликулах, а концентрация гормона в фолликулярной жидкости превышает уровни в плазме. Фолликулы крупного размера характеризуются более высоким содержанием гормона. Прдемонстрировано, что пролактин фолликулярной жидкости модулирует ангиогенез, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток преимущественно за счет активации рецепторов пролактина, что подчеркивает важную роль гормона в росте и созревании фолликула [10]. Эндометрий также характеризуется локальной секрецией пролактина, структурно и биологически сходного с гипофизарным, однако синтезирующегося под прямым влиянием прогестерона. В лютеиновую фазу менструального цикла концентрации эндометриального пролактина не отличаются у женщин с нормо- и гиперпролактинемией, что свидетельствует о различных факторах, лежащих в основе секреции гормона. Миометрий также обладает способностью секретировать пролактин. В гистологических образцах, полученных после гистерэктомии, выполненной в пролиферативной фазе менструального цикла, продемонстрировано прогрессивное увеличение секреции пролактина через 24, 72 и 96 часов в отсутствие стимуляции экзогенными эстрогенами и прогестероном, что указывает на роль других факторов в регуляции локальной продукции гормона [11]. В настоящее время активно обсуждается роль пролактина в канцерогенезе репродуктивных органов. Концентрация рецепторов пролактина значимо повышена в гиперплазированном эндометрии, злокачественных опухолях матки и яичников, а добавление гормона к клеточной линии карциномы яичников приводит к активации пролиферативной активности [12].

С учетом вышесказанного актуальным является вопрос о тщательном планировании беременности у пациенток с гиперпролактинемией любого генеза с целью своевременной коррекции репродуктивных и метаболических нарушений, как клинически явных, так и скрытых.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Особую значимость в подготовке женщины с впервые выявленной гиперпролактинемией к беременности приобретает правильная этапность диагностического поиска генеза повышения уровня пролактина, сочетание заболевания с другими эндокринопатиями и органодисфункциями.

При планировании беременности крайне важным является исключение ложноположительных результатов исследования на пролактин. В связи с этим пациентка должна быть инструктирована о правилах корректной сдачи анализа. Особую актуальность у данной категории приобретает рекомендация об исключении полового акта накануне проведения лабораторной диагностики, а также тщательный сбор лекарственного анамнеза в отношении приема не только «классических» стимуляторов секреции пролактина, таких как нейролептики, антидепрессанты, но и использования комбинированных оральных контрацептивов, а также витаминотерапии с содержанием биотина в рамках предгравидарной подготовки [13].

В настоящее время не теряет актуальности наличие у ряда пациенток с бессимптомной гиперпролактинемией феномена макропролактинемии [14]. Макропролактин преимущественно состоит из комплекса молекулы пролактина и иммуноглобулина G, как правило, составляя 5–10% от общей совокупности фракций гормона [15]. Показано, что частота клинических проявлений гиперпролактинемии при преобладании макропролактина достоверно ниже [16], это обусловлено связыванием аутоантител к пролактину с его рецепторами, что приводит к присутствию значимого количества макропролактина в сосудистом русле без возможности проявления биологического действия на органы-мишени [17]. Наиболее приемлемым в клинической практике способом детекции макропролактина признан метод преципитации с полиэтиленгликолем, позволяющий отсепарировать крупномолекулярные фракции от мономерного пролактина. При уровне макропролактина более 60% принято диагностировать феномен макропролактинемии [18]. В отношении репродуктивной функции показано, что у 15,7% пациенток с бесплодием отмечалась гиперпролактинемия, у 11,5% наблюдалась макропролактинемия [19]. Кроме того, у 5,8% пациенток с синдромом поликистозных яичников также верифицирован данный феномен [20]. Важно подчеркнуть, что пациентки с макропролактинемией могут иметь достаточную высокую частоту нарушений менструальной функции, бесплодия различного генеза, однако гестационный и послеродовый периоды не характеризуются развитием осложнений [15, 21, 22]. Данный факт диктует необходимость дифференцировки макропролактинемии от истинной гиперпролактинемии с целью избежать необоснованного применения визуализирующих методов диагностики и назначения агонистов дофаминовых рецепторов. В ряде долгосрочных проспективных исследований показано, что, несмотря на длительное присутствие макропролактина, у пациенток не происходит значимого изменения соотношения фракций пролактина [23], прогрессирования клинической симптоматики, а спонтанные беременности возникают более чем у половины женщин [24]. В одном из недавних исследований продемонстрировано присутствие макропролактина у новорожденных детей от матерей с макропролактинемией. Данный факт свидетельствует о возможном трансплацентарном переносе аутоантител к пролактину или иммунокомплексов от матери к плоду, что, однако, не несет дополнительных рисков для ребенка [25]. Согласно международному консенсусу гипофизарного общества, исследование макропролактина целесообразно

у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (менее 200 нг/мл), в особенности при несоответствии клинических проявлений и данных визуализирующих методов [26]. С учетом высокой распространенности гиперпролактинемии и феномена макропролактинемии при бесплодии целесообразно исследование макропролактина у асимптоматических женщин. В ряде случаев у пациенток с клиническими проявлениями гиперсекреции пролактина наряду с наличием феномена макропролактинемии верифицируется истинная гиперпролактинемия, которая является показанием к назначению специфического лечения.

В рамках планирования беременности исследование функции щитовидной железы у пациенток с гиперпролактинемией особенно важно с точки зрения уточнения возможного повышения уровня пролактина при гипотиреозе, его гормональной коррекции и проведения прегравидарной подготовки для профилактики йододефицита [27].

Другим аспектом диагностики гиперпролактинемии и выявления сопутствующих заболеваний в рамках планирования беременности является исключение генетических синдромов, сопровождающихся развитием пролактин-секретирующей опухоли гипофиза.

Большинство опухолей гипофиза возникают спорадически, однако незначительная часть имеет в основе патогенеза генетические мутации, которые предрасполагают к развитию либо изолированной опухоли (как в случае мутации в гене *AIP*, при которой развитие пролактиномы наблюдается в 10–16% случаев) [28, 29], либо пролактиномы в рамках синдромов: синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 1 типа, ассоциация опухоли гипофиза и параганглиомы [30], комплекс Карни, синдром МакКьюна-Олбрайта. Практическое ведение пациентов, таким образом, неизменно должно включать настороженность в отношении генетически детерминированной опухолевой гиперпролактинемии, основывающуюся прежде всего на сборе семейного анамнеза, возрасте начала заболевания, адекватности и эффективности проводимой медикаментозной терапии, дополнительных клинических особенностях пациентки. В данных случаях характерными проявлениями являются ранний дебют болезни, в том числе из поколения в поколение (опухоли у детей и внуков возникают раньше, чем у их родителей, бабушек или дедушек), агрессивный рост и значимый объем опухолей, низкая чувствительность или резистентность к медикаментозному лечению [31]. При МЭН 1 типа клиническая картина наиболее часто дополнительно характеризуется наличием гиперплазии или аденомы околощитовидных желез, нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы. Генетическое исследование необходимо не только для выявления скрытой эндокринной патологии и, соответственно, предотвращения и профилактики осложнений гестации, но и для определения наиболее оптимального пути реализации репродуктивного потенциала пациента. Так, в случаях подтверждения генетической детерминанты паре, планирующей беременность, следует предложить использование вспомогательных репродуктивных технологий с последующим выполнением преимплантационного генетического исследования эмбрионов с целью рождения здорового ребенка [32].

В настоящее время до конца не очевидна связь уровня пролактина с рядом системных аутоиммунных заболеваний. Показано, что у пациенток с гиперпролактинемией наблюдается присутствие многих аутоантител в сыворотке крови: к кардиолипину, к цитоплазматическому антигену SS-A (RO), к цитоплазматическому антигену SS-B (анти-La), которые являются лабораторными маркерами антифосфолипидного синдрома (АФС), болезни Шегрена и системной красной волчанки [33]. В отношении планирования беременности у пациенток с гиперпролактинемией отдельным акцентом может выступить настороженность в отношении наличия АФС, являющегося одной из причин акушерской патологии: привычное невынашивание (три и более необъяснимых последовательных прерываний беременности в сроках до 10 недель с исключением хромосомной патологии, анатомических и гормональных причин), необъяснимая внутриутробная гибель морфологически нормального плода в сроках 10 недель и более, преждевременные роды до 34 недель беременности, протекающей с тяжелой преэклампсией и плацентарной недостаточностью [34]. В одном из исследований среди пациенток с АФС гиперпролактинемия различного генеза наблюдалась статистически чаще в сравнении со здоровыми добровольцами и составляла 12%. Кроме того, отмечена корреляция уровня пролактина с волчаночным антикоагулянтом, частотой задержки роста плода, самопроизвольных абортов, но не тромботических осложнений [35]. Тем не менее в ряде последних исследований продемонстрирована связь гиперкоагуляции с пролактином, который рассматривается как фактор риска тромбоза, поскольку действует как мощный коактиватор агрегации тромбоцитов [36]. На экспериментальных животных моделях показан позитивный эффект применения агонистов дофаминовых рецепторов при лечении системной красной волчанки и АФС, вероятно, за счет индукции неспецифического супрессора CD8 T-лимфоцитов [37]. Таким образом, в рамках планирования беременности особенно актуален тщательный сбор личного и семейного анамнеза пациентки с гиперпролактинемией о факторах риска тромбоза, таких как предшествующие венозные тромбоэмболические осложнения, известные тромбофилии высокого риска, воспалительная полиартропатия или воспалительное заболевание кишечника, нефротический синдром, курение.

При проведении диагностического поиска при гиперпролактинемии у пациенток репродуктивного возраста визуализирующее исследование гипоталамо-гипофизарной системы необходимо для исключения объемного образования, как гормонально-неактивного, так и пролактиномы. Согласно постулатам международного консенсуса Гипофизарного общества, МРТ головного мозга следует выполнить всем пациенткам с гиперпролактинемией, за исключением только очевидных случаев неопухолевого генеза повышения пролактина.

В случаях несоответствия уровня пролактина размерам объемного образования целесообразно проведение дополнительного исследования уровня гормона с разведением сыворотки пациента 1:100 для нивелирования так называемого hook-эффекта, связанного с особенностями лабораторной методики детекции молекул пролактина и утраты способности к образованию

комплексов «антиген-антитело» в условиях чрезвычайно высоких концентрациях пролактина при иммуноферментном или иммунохемилюминесцентном анализе. В настоящее время «hook-эффект» не так часто встречается в клинической практике ввиду высокой чувствительности анализаторов, однако, согласно одному из недавних исследований, при сравнении 14 лабораторных тест-наборов в одном случае зафиксировано занижение уровня пролактина [38]. Правильная постановка диагноза при наличии объемного образования приобретает особую значимость у пациенток репродуктивного возраста ввиду возможности роста опухоли в период гестации.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Традиционная тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с идиопатической гиперпролактинемией или пролактиномой подразумевает медикаментозную терапию агонистами дофаминовых рецепторов [26]. В случае отсутствия аденомы активное планирование беременности возможно сразу после инициации терапии. Агонисты дофаминовых рецепторов обладают высокой эффективностью в отношении «купирования» гиперпролактинемического гипогонадизма в течение короткого периода лечения [39], что приводит к возникновению спонтанной овуляции и беременности в ряде случаев даже до полного восстановления менструальной функции [40]. В этой связи целесообразно проводить инструктирование пациенток о целесообразности проведения адекватной прегравидарной подготовки в течение трех месяцев, включающей физикальное обследование, оценку результатов лабораторных исследований, вакцинопрофилактику, выявление явных и скрытых инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний, дотацию витаминов и микроэлементов, в частности фолиевой кислоты и йода [41].

В связи с высокой эффективностью терапия агонистами дофамина в настоящее время признана методом выбора лечения пациенток с гиперпролактинемией опухолевого генеза, планирующих беременность [26, 42].

Агонисты дофаминовых рецепторов являются эффективными препаратами лечения пролактином, приводящими не только к нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, но оказывающими антипролиферативное противоопухолевое действие. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два препарата данной фармакологической группы — каберголин и бромокриптин. Каберголин (оригинальный препарат Достинекс®) обладает большей эффективностью и меньшим числом побочных эффектов за счет повышенной аффинности к D2-рецепторам и длительной элиминации из организма. Эффективность препарата продемонстрирована в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах, достижение нормопролактинемии наблюдалось у 81–96% пациентов, уменьшение опухоли у 48–83% [43]. С учетом хорошей переносимости и высокой эффективности общепризнанной является тактика назначения каберголина у пациенток с микро- и макропролактиномами, планирующих беременность [26, 42]. Следует подчеркнуть и хороший эффект препарата в от-

ношении уменьшения размеров гигантских пролактином, достижения нормопролактинемии в 60,4% случаев, улучшения функции зрительного анализатора у 90,9% пациентов, уменьшения размеров опухоли на 76,1% [44], что позволяет избежать травматического хирургического вмешательства, послеоперационного гипогонадизма, и, соответственно, дает широкие возможности сохранения репродуктивного потенциала у молодых пациенток и достижения самостоятельной беременности при условии должной компенсации основного заболевания.

При хорошем контроле заболевания и стойкой нормопролактинемии возникает вопрос о рациональной дозе каберголина при зачатии и дальнейшей тактике. В настоящее время эксперты придерживаются мнения о необходимости использования минимальной дозы препарата в прекоцепционном периоде с последующей отменой терапии сразу после установления факта беременности [42]. Согласно крупному обзору, включившему более 7000 пациенток, получающих каберголин (1061) и бромокриптин (6272) на ранних стадиях гестации, не отмечено повышения среднепопуляционной частоты пороков развития плода, самопроизвольных абортов, преждевременных родов [45]. При анализе базы данных об исходах беременностей у 57 408 женщин, 183 из которых получали агонисты дофаминовых рецепторов, отмечено повышение частоты преждевременных родов без статистически значимого увеличения пороков развития или отклонений в психомоторном развитии детей в возрасте 9 и 24 месяцев [46]. Полученные данные указывают на безопасность применения перечисленных лекарственных средств для достижения овуляции и зачатия и отсутствие необходимости изменения подобранной терапии (смены каберголина на бромокриптин) в прекоцепционный период во избежание развития ухудшения переносимости терапии и снижения комплаентности пациентки. Также в одном из ретроспективных исследований показано повышение частоты самопроизвольных выкидышей при смене терапии [47]. В отличие от данных о применении агонистов дофаминовых рецепторов в ранние сроки гестации вопрос безопасности пролонгирования терапии в течение всей беременности остается открытым, как ввиду небольшого количества наблюдений, так и оценки разных исходов. Так, на фоне приема каберголина среди 46 пациенток в одном случае произошла антенатальная гибель на фоне преэклампсии, в трех наблюдались дефекты нервной трубки плода, что, однако, может свидетельствовать об отсутствии своевременной и достаточной профилактики фолатной недостаточности [48].

Другим актуальным вопросом планирования беременности при пролактиноме является достижение оптимального размера опухоли с учетом физиологического увеличения размеров гипофиза в период гестации и роста пролактином на фоне высокой эстрогенизации и отмены терапии агонистами дофаминовых рецепторов. По данным исследований, при наблюдении 800 пациенток с микропролактиномами и 288 с макропролактиномами увеличение размеров опухоли отмечено в 2,5 и 18% случаев соответственно, а среди 148 женщин с макроаденомами после хирургического или лучевого лечения — в 4,7% случаев [49]. Оптимальным и безопасным объемом аденомы в рамках планируемой беременности считается

уменьшение пролактиномы до интраселлярного размера. Наиболее важным на этапе планирования является оценка исходного размера аденомы, тенденция роста, особенно супраселлярного, выполнение нейроофтальмологического обследования непосредственно перед прекоцепционным периодом для получения «нулевой точки» наблюдения и основы для динамического сравнения состояния гипоталамо-гипофизарной области.

Целесообразность хирургического лечения пролактином в настоящее время дискуссионна. С одной стороны, по данным ряда исследований, наблюдаются положительные результаты в достижении нормопролактинемии до 93% у пациентов с микропролактиномами и 75% с макропролактиномами [50]. Однако следует акцентировать внимание, что, во-первых, эффективность хирургического лечения прежде всего зависит от квалификации нейрохирурга, а во-вторых, ремиссия заболевания не стойкая, и рецидивы наблюдаются примерно в 20% случаев [51], при макропролактиномах — в 40% [52]. Другим неотъемлемым аспектом оперативного лечения является возможное развитие гипопитуитаризма, данные о частоте которого среди пациенток репродуктивного возраста немногочисленны, однако в целом частота варьирует в широких пределах и минимальная — при микроаденомах [51]. Тем не менее в настоящее время концепция возможного хирургического лечения неинвазивных микропролактином все чаще предлагается международными профессиональными сообществами [22, 42]. Однако наиболее рационально прибегнуть к транссфеноидальной аденомэктомии в случаях непереносимости или резистентности к терапии агонистами дофаминовых рецепторов, при категорическом отказе пациентки от операции или макропролактиноме, граничащей с хиазмой, с целью редукции размера опухоли и дальнейшим продолжением терапевтического лечения.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРИМЕНЕНИЕ ВРТ

Отдельного внимания заслуживают пациентки, планирующие беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Гиперпролактинемия любого генеза может оказывать негативный эффект на успешность ВРТ [53]. На фоне ингибирования фолликулогенеза повышенные уровни пролактина способствуют развитию лютеиновой недостаточности, сни-

жению рецептивности эндометрия, аномальной имплантации или некорректному развитию эмбриона [54, 55]. В настоящее время не разработаны единые подходы к ведению пациенток с гиперпролактинемией в протоколах ВРТ. В исследовании, оценивающем исходы ЭКО у пациенток, достигших компенсации гиперпролактинемии на фоне терапии агонистами дофаминовых рецепторов, не отмечено статистически значимой разницы в совокупных показателях живорождения, количестве беременностей и перинатальных в сравнении с женщинами с нормальным уровнем пролактина [54]. Дискуссионными остаются и вопросы наиболее оптимального времени отмены медикаментозной терапии, необходимости лечения транзиторного повышения пролактина на фоне стимуляции суперовуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемический гипогонадизм сопровождается метаболическими нарушениями и является одной из частых причин бесплодия. Дифференциальная диагностика повышения уровня пролактина, тактика ведения пациенток с идиопатической и опухолевой гиперпролактинемией, планирующих беременность, характеризуются рядом особенностей и имеют принципиальное значение для определения степени клинической безопасности зачатия и гестации. Полноценное обследование и адекватная прегравидарная подготовка данной категории пациенток обеспечивает благоприятное течение беременности и родов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Дзеранова Л.К. — заведующий редакцией журнала «Ожирение и метаболизм», Пигарова Е.А. — член редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм».

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Воронцова С.Ю. — анализ литературных данных, написание основного текста и редактирование статьи; Пигарова Е.А. — концепция работы, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Grattan DR, Jasoni CL, Liu X. et al. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology*. 2007;148(9):4344-51. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2007-0403>
- Brown RS, Piet R, Herbison AE. et al. Differential actions of prolactin on electrical activity and intracellular signal transduction in hypothalamic neurons. *Endocrinology*. 2012;153(5):2375-84. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2011-2005>
- Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology*. 2011;152(2):526-35. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0668>
- Sonigo C, Bouilly J, Carré N. et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3791-5. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI63937>
- Millar RP, Sonigo C, Anderson RA. et al. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Reactivation by Kisspeptin-10 in Hyperprolactinemic Women With Chronic Amenorrhea. *J Endocr Soc*. 2017;1(11):1362-1371. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00328>
- Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(6):587-595. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000230>
- Vlahos NP, Bugg EM, Shambloott MJ. et al. Prolactin receptor gene expression and immunolocalization of the prolactin receptor in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(11):1033-8. doi: <https://doi.org/10.1093/molehr/7.11.1033>

8. Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе. Физиология, патофизиология, клиника, диагностика и лечение / Джером Ф. Штраус III, Роберт Л. Барбьер, Антонио Р. Гарджуло. — 8-е изд. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2022. — 1200 + XVI с. : ил.
9. Андреева Е.Н. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — Т. 9. — С. 204-210
10. Castilla A, García C, Cruz-Soto M. et al. Prolactin in ovarian follicular fluid stimulates endothelial cell proliferation. *J Vasc Res*. 2010;47(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1159/000231720>
11. Auriemma RS, Del Vecchio G, Sciariti R. et al. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:594370. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.594370>
12. Levina VV, Nolen B, Su Y. et al. Biological significance of prolactin in gynecologic cancers. *Cancer Res*. 2009;69(12):5226-33. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4652>
13. Alvarez-Payares JC, Bello-Simanca JD, De La Peña-Arrieta EJ. et al. Common Pitfalls in the Interpretation of Endocrine Tests. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:727628. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.727628>
14. Koniarek K, Benadiva C, Engmann L. et al. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *F S Rep*. 2023;4(3):245-250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2023.05.005>
15. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:167132. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/167132>
16. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S. et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine*. 2013;4:750-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9925-y>
17. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of macroprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58:9-22. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003002>
18. Yang W, Guo Z, Zhou Y. et al. Optimization of a screening method for macroprolactinemia. *J Chromatogr B*. 2021;1175:122723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122723>
19. Thirunavakkarasu K, Dutta P, Sridhar S. et al. Macroprolactinemia in hyperprolactinemic infertile women. *Endocrine*. 2013;4:750-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9925-y>
20. Hayashida SAY, Marcondes JAM, Soares JM. et al. Evaluation of macroprolactinemia in 259 women under investigation for polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2014;80:616-8. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12266>
21. Kalsi AK, Halder A, Jain M. et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine*. 2019;63(2):332-340. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1770-6>
22. Hu Y, Ni J, Zhang B, Cheng W, Zhang H, Ye H, Ji L, Lu B, Guan M. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total prolactin. *BMC Endocr Disord*. 2021 Oct 7;21(1):197. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00861-z>
23. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, Shimatsu A. Macroprolactinaemia in patients with hyperprolactinaemia: composition of macroprolactin and stability during long-term follow-up. *Clin Endocrinol*. 2010;73:792-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03880.x>
24. Wallace IR, Satti N, Courtney CH. et al. Ten-year clinical follow-up of a cohort of 51 patients with macroprolactinemia establishes it as a benign variant. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95: 3268-71. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0114>
25. Nishiyama N, Hattori N, Aisaka K. et al. Macroprolactin in mothers and their babies: what is its origin? *Clin Chem Lab Med*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2024-0235>
26. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF. et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722-740. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00886-5>
27. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR. et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1692>
28. Coopmans EC, Korbonits M. Molecular genetic testing in the management of pituitary disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):424-435. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14706>
29. Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене AIP // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 48-51. [Tarasova TS, Pigarova EA, Dzeranova LK, Tiulpakov AN, Dedov II. Metabolic changes in patients with familial pituitary adenomas associated with mutations in the AIP gene. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):48-51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet2017148-51>
30. de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 study group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:3288-3296. doi: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2015>
31. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA. et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(7):419-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.02.007>
32. Lima AD, Alves VR, Rocha AR, Martinhago AC, et al. Preimplantation genetic diagnosis for a patient with multiple endocrine neoplasia type 1: case report. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(1):67-70. doi: <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180010>
33. Buskila D, Berezin M, Gur H. et al. Autoantibody profile in the sera of women with hyperprolactinemia. *J Autoimmun*. 1995;8(3):415-24. doi: <https://doi.org/10.1006/jaut.1995.0033>
34. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А. Антифосфолипидный синдром и ранние репродуктивные потери // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 114-122
35. Praprotnik S, Agmon-Levin N, Porat-Katz BS, et al. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(13):1515-9. doi: <https://doi.org/10.1177/0961203310373781>
36. Wallaschofski H, Lohmann T, Hild E, et al. Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2006;96(1):38-44. doi: <https://doi.org/10.1160/TH05-09-0634>
37. Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. Immunomodulation of experimental antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1998;107:48-52. doi: <https://doi.org/10.1080/03009742.1998.11720761>
38. Raverot V, Perrin P, Chanson P, et al. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? *Pituitary*. 2022;25(4):653-657. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01246-8>
39. Saei Ghare Naz M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The Menstrual Disturbances in Endocrine Disorders: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2020;18(4):e106694. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.106694/>
40. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R205-13. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>
41. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.1 / [Коллектив авторов]. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2024. — 124 с.
42. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(3):G1-G33. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0462>
43. Giraldi EA, Ioachimescu AG. The Role of Dopamine Agonists in Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):453-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.006>
44. Huang HY, Lin SJ, Zhao WG, Wu ZB. Cabergoline versus bromocriptine for the treatment of giant prolactinomas: A quantitative and systematic review. *Metab Brain Dis*. 2018;33(3):969-976. doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0217-3>
45. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
46. Hurault-Delarue C, Montastruc JL, Beau AB. et al. Pregnancy outcome in women exposed to dopamine agonists during pregnancy: a pharmacoepidemiology study in EFEMERIS database. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:263-70
47. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR. et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020;23(2):120-128. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01008-z>

48. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary*. 2020;23(1):65-69. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
49. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):569-581. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.004>
50. Zamanipour Najafabadi AH, Zandbergen IM, de Vries F, Broersen LHA, et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3):e32-41. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz144>
51. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):779-86. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-1000>
52. Buchfelder M, Zhao Y, Schlaffer SM. Surgery for Prolactinomas to Date. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):77-81. doi: <https://doi.org/10.1159/000497331>
53. Magro E, Graillon T, Lassave J. et al. Complications Related to the Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach for Nonfunctioning Pituitary Macroadenomas in 300 Consecutive Patients. *World Neurosurg*. 2016;89:442-53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.059>
54. Kamel A, Halim AA, Shehata M. et al. Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18:141. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1783-4>
55. Herman T, Csehely S, Orosz M, et al. Impact of Endocrine Disorders on IVF Outcomes: Results from a Large, Single-Centre, Prospective Study. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1878-1890. doi: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01137-0>
56. Duan Y, Liu X, Hou W, et al. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45:1236-1244

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Воротникова Светлана Юрьевна**, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А. Эволюция планирования беременности при гиперпролактинемии // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 188-194. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13144>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Vorotnikova SYu, Pigarova EA. Evolution of pregnancy planning in hyperprolactinemia. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):188-194. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13144>