

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ЖЕНЩИН: ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Петров Ю.А., Палиева Н.В., Аллахаров Д.З.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ России», Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Долгие годы и в настоящее время синдром гиперпролактинемии является актуальной проблемой для врачей различных специальностей. Синдром гиперпролактинемии развивается при длительном и стойком повышении уровня пролактина в крови. В статье рассмотрены основные аспекты метаболизма пролактина. Обсуждены физиологические причины развития гиперпролактинемии, лидирующие место среди которых занимает беременность и лактация. Сделан акцент на основных звеньях патогенеза развития репродуктивных нарушений у женщин с гиперпролактинемией, представлены главные причины первичной и вторичной патологической гиперпролактинемии. Продемонстрирована связь между развитием синдрома поликистозных яичников и синдромом гиперпролактинемии. Доказано, что основными клиническими проявлениями синдрома является нарушение овариального менструального цикла и, как следствие, бесплодие. Отмечено, что адекватная лекарственная терапия дает возможность восстановить овуляторный менструальный цикл и планировать беременность. В статье подчеркиваются особенности течения беременности у женщин с исходной гиперпролактинемией, с описанием основных осложнений в период гестации. Доказано, что проведение гормонального лечения гестагенами беременных женщин с исходной гиперпролактинемией снижает частоту акушерских осложнений. Также представлены основные положения относительно ведения женщин в послеродовом периоде с возможностью сохранения лактации.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, пролактинома, репродуктивные нарушения, бесплодие

HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME IN WOMEN: PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT OF REPRODUCTIVE DISORDERS AND FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY

Petrov Yu.A., Palieva N.V., Allakhyarov D.Z.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

For many years and now, hyperprolactinemia syndrome has been an urgent problem for doctors of various specialties. Hyperprolactinemia syndrome develops with a prolonged and persistent increase in the level of prolactin in the blood. The article discusses the main aspects of prolactin metabolism. The physiological causes of the development of hyperprolactinemia, the leading place among which is pregnancy and lactation, are discussed. Emphasis is placed on the main links in the pathogenesis of the development of reproductive disorders in women with hyperprolactinemia, the main causes of primary and secondary pathological hyperprolactinemia are presented. The relationship between the development of polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia syndrome has been demonstrated. It is proved that the main clinical manifestations of the syndrome are a violation of the ovarian menstrual cycle and, as a consequence, infertility. It is noted that adequate drug therapy makes it possible to restore the ovulatory menstrual cycle and plan pregnancy. The article highlights the peculiarities of the course of pregnancy in women with initial hyperprolactinemia, with a description of the main complications during gestation. It has been proven that hormonal treatment with gestagens in pregnant women with initial hyperprolactinemia reduces the frequency of obstetric complications. The main provisions concerning the management of women in the postpartum period with the possibility of maintaining lactation are also presented.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, prolactinoma, reproductive disorders, infertility.

Синдром гиперпролактинемии является довольно релевантной проблемой для врачей многих специальностей – эндокринологов, нейрохирургов, акушеров-гинекологов [1; 2]. Впервые о пролактине научный мир узнал в 1928 году, и только в 1970 году он был определен

при помощи радиоиммунологического метода [3]. С этого времени продолжается изучение особенностей его биологической роли в организме человека. Синдром гиперпролактинемии – это состояние, обусловленное стойким повышением количества пролактина в сыворотке крови. Закономерное повышение синтеза пролактина происходит ночью, во время сна, при стрессовых ситуациях, при половых актах, беременности, избытке белковой пищи, а также на его продукцию оказывают влияние эстрогены. Синдром гиперпролактинемии - довольно распространенное заболевание и диагностируется в 20% случаев у женщин с вторичной аменореей и в 70% у женщин с бесплодием. В возрасте 25-34 лет частота встречаемости избыточных концентраций пролактина в крови у 29,3 женщины на 100 000 населения [4; 5].

Цель работы: систематизация и анализ современных научных данных об особенностях патогенеза синдрома гиперпролактинемии, течения беременности у женщин с исходной гиперпролактинемией, возможностях профилактики акушерских осложнений и принципов ведения послеродового периода.

Как известно, пролактин является тропным гормоном, синтезируемым лактотрофами передней доли гипофиза, оказывающим влияние на репродуктивную функцию и иммунную систему. Пролактин принимает участие в регуляции метаболических процессов в организме, выступает в качестве триггера опухолевого процесса в молочной железе и простате [6-8]. Мономерная низкомолекулярная изоформа пролактина обладает большим сродством к клеткам-мишеням по сравнению с высокомолекулярными изоформами [9]. Секреция пролактина регулируется ионами кальция, цАМФ и дофамином (гормон гипоталамуса). Именно дофамин является главным ингибитором синтеза пролактина. При нарушении/отсутствии блокирующего влияния дофамина секреция пролактина приобретает автономный характер. Выяснено, что пролактин образуется также в клетках слизистой оболочки матки, в эпителии тонкой кишки и в атипических клетках легких и почек при онкологии. Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается в период беременности. В послеродовом периоде, если женщина кормит грудью, высокий уровень пролактина сохраняется до 3 месяцев. Именно пролактин является главным гормоном, способствующим развитию лактации. Верхней границей нормы пролактина у небеременной женщины является значение в 500 мЕд/л. Нижнюю границу концентрации в плазме определить затруднительно [4; 5].

Интерес ученых главным образом прикован к патологическим формам гиперпролактинемии. Патологическая гиперпролактинемия классифицируется на первичную и вторичную. Первичная гиперпролактинемия связана с механическими либо функциональными дефектами гипоталамо-гипофизарной системы: травмы, воспалительные процессы, пролактинсекретирующие опухоли, акромегалия и прочие [10]. Вторичная

гиперпролактинемия - это всегда проявление какого-либо другого патологического процесса или заболевания, например такого, как гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, саркоидоз, климактерий [9].

Отдельно можно выделить ятрогенную форму гиперпролактинемии (фармакологическая). Фармакологическая гиперпролактинемия связана с использованием препаратов, которые способны влиять на синтез дофамина: метоклопрамид вызывает усиление транскрипции гена пролактина эстрогенами; верапамил и морфин приводит к снижению продукции дофамина в гипоталамусе; митриптилин, кломипрамин, дибензепин, амфетамин приводят к ингибированию обратного захвата дофамина; морфин, омнопон, кодеин, промедол являются ингибиторами обратного захвата серотонина [11-13].

Самая частая причина развития патологической гиперпролактинемии - это пролактинома - доброкачественная опухоль передней доли гипофиза, которая способна к неконтролируемому синтезу пролактина. Пролактинома встречается с частотой до 20% среди всех опухолей центральной нервной системы и в 33-40% - среди опухолей гипофиза. Если в абсолютных числах, то распространенность пролактином составляет 60-100 случаев на миллион. Преимущественно встречается у женщин, особенно в репродуктивном периоде. Самый высокий уровень заболеваемости обнаружен у женщин в возрасте от 25 до 34 лет: 23,9 на 100 000 человеко-лет [14].

Идиопатическая гиперпролактинемия выставляется в диагноз в том случае, когда не удается найти определенную причину развития данного состояния. Вероятной причиной гиперпролактинемии в этом случае могут быть аденомы небольших размеров, которые невозможно визуализировать на магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Выделяют еще скрытую гиперпролактинемию, при которой уровень пролактина в норме утром, но повышается в течение дня, - это особый тип гиперпролактинемии, который также, если рассматривать проблему с точки зрения фертильности, может приводить к невынашиванию беременности [11].

Гиперпролактинемия приводит к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма. Патогенез данного состояния обусловлен каскадом биохимических реакций в организме женщины. Повышенный синтез пролактина способствует чрезмерной активации опиоидных нейропептидов и, как результат, к повышению уровня эндорфинов и энкефалинов. Данные нейропептиды подавляют продукцию гонадолибина. В результате подобных сдвигов нарушается цикличность продукции гонадотропинов (лютенизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов), что приводит к гипоестрогенемии на уровне гонад. Снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и эстрогенов приводит к нарушению фолликулогенеза. Вследствие нарушенного созревания фолликулов и ановуляции

не образуется желтое тело, что способствует абсолютной или относительной гиперэстрогении и дефициту прогестерона. В связи с присутствием в сетчатой зоне коры надпочечников рецепторов к пролактину наблюдается индукция выработки надпочечниковых андрогенов [14].

Развитие вторичного синдрома поликистозных яичников может быть связано с синдромом гиперпролактинемии. Нарушение цикличности ФСГ и ЛГ приводит к снижению ароматазой активности гранулезных клеток, в результате чего снижается образование эстрогенов из андрогенов. В результате гипоэстрогемии и гиперандрогемии наблюдается увеличение образования ингибина большим числом незрелых зернистых клеток, что способствует еще большему снижению секреции ФСГ – порочный круг патогенеза замыкается [15].

Клинические признаки синдрома гиперпролактинемии обусловлены патогенетически и проявляются в виде нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, опсоменореи, аменореи, хронической ановуляции, бесплодия, также наблюдается лакторея, остеопороз, ожирение, инсулинорезистентность, и, как уже указывалось - бесплодие и синдром поликистозных яичников [16-18].

Если синдром гиперпролактинемии результат макропролактиномы гипофиза, к симптоматике заболевания добавляются симптомы «масс-эффекта» опухоли, которые связаны с прогрессивным ростом и распространением опухоли в полость черепа. Появляются такие признаки, как битемпоральные гемианопсии и снижение остроты зрения. Латероселлярный рост опухоли приводит к глазодвигательным нарушениям и к поражению ветвей тройничного нерва. При размере аденомы более 36 мм могут развиваться эпилептические приступы [19].

Несмотря на всю серьезность заболевания, в большом числе случаев лечение препаратами агонистов дофамина приводит к восстановлению овуляторного менструального цикла. При лечении бромкриптином менструальный цикл восстанавливается в 70-80% случаев, а при лечении каберголином в 90% [20; 21].

Несмотря на то что пролактиномы поддаются медикаментозному лечению во время беременности, особенно с помощью агонистов дофамина, принято эту группу препаратов отменять сразу же после установки факта беременности, так как недостаточно данных о безопасности, чтобы рекомендовать их рутинное использование. С этим связана особенность подготовки женщин с макропролактиномой и исходной гиперпролактинемией: допустимо планирование беременности только после восстановления уровня пролактина в крови до нормальных значений и уменьшения размера аденомы. Связана такая тактика с уменьшением риска прогрессии заболевания во время беременности. Рекомендованная продолжительность лечения женщин с макропролактиномой в среднем 2 года [21].

Беременные женщины с гиперпролактинемией должны активно вестись совместно эндокринологом и акушером-гинекологом, так как гестация в данном случае сопряжена с повышенными рисками развития осложнений.

В I триместре у беременных с гиперпролактинемией повышается риск прерывания беременности до 48,4%. В 80% случаев прерывание беременности происходит по типу неразвивающейся беременности, преимущественно на 6-7-й неделе. Во II триместре лидирующим по частоте встречаемости осложнением остается прерывание беременности в 40,3%. Высокий риск развития данного осложнения обусловлен нарушением образования прогестерона на фоне избытка пролактина. В III триместре беременности у женщин с исходной гиперпролактинемией лидирующими по частоте встречаемости осложнениями являются отеки, повышенный риск преждевременных родов. По результатам доплерометрии выявляются признаки фетоплацентарной недостаточности. По результатам КТГ определяются признаки гипоксии плода. Гиперпролактинемия не является показанием к кесареву сечению, роды у таких женщин могут проходить через естественные родовые пути, но в связи с высокой частотой осложнений (слабость родовой деятельности - 36,8%, острая гипоксия плода в 7,9%) в 33,3%, роды часто заканчиваются путем операции кесарево сечение [22].

Интересные данные были получены в 2019 году исследователями Донецкого национального медицинского университета. Ими проведена оценка эффективности лечения невынашивания беременности у женщин с исходной гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы. По результатам проведенной работы видно, что частота встречаемости акушерских осложнений ниже в группе, где без развития клиники угрозы прерывания беременности (профилактически) женщины получали гормональную поддержку гестагенами [23]. Вероятнее всего, это связано с недостатком прогестерона у женщин с исходной гиперпролактинемией.

Ранее, в 2016 году, был проведен Кохановский обзор, цель которого заключалось в установлении эффективности агонистов дофамина в предотвращении выкидыша и повышения уровня живорождения. Они провели поиск доказательств и обнаружили всего лишь одно исследование японских ученых с маленькой выборкой - 46 женщин (но 4 из 46 женщин не забеременели в течение периода исследования). В свое исследование они включали женщин (в возрасте от 24 до 40 лет) с идиопатической и скрытой гиперпролактинемией, имеющих в анамнезе от двух до четырех самопроизвольных выкидышей. Деление на группы, с равным числом пациентов в каждой группе, было определено назначением или неназначением агониста дофамина. Одна группа женщин получала агонист дофамина, бромокриптин (от 2,5 до 5,0 мг / день до конца девятой недели беременности), а другая группа женщин не получала

никакого лечения (контрольная группа). Наблюдение велось до зачатия, на протяжении всей беременности и в течение одного года после родов.

Данные этого исследования показали, что агонист дофамина бромокриптин эффективен в предотвращении выкидыша. Однако показатели живорождений и зачатий оставались одинаковыми у женщин, получавших бромокриптин, и у женщин, не получавших лечения. В исследовании не сообщалось о каких-либо побочных эффектах, которые агонисты дофамина могли бы иметь для женщин (например, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, усталость, гипотония, аритмия и психотические симптомы) или ее ребенка (например, врожденные дефекты, низкий вес при рождении и пороки развития) [24].

В литературе указывается, что у женщин во время беременности повышается риск прогрессирования заболевания в связи с возможным ростом аденомы на фоне высокой гормон-продуцирующей функции плаценты, в частности эстрогенов. Установлено, что вероятность роста опухоли во время беременности напрямую связана с изначальными размерами опухоли. По статистике, рост опухоли у женщин с макропролактиномами наблюдается примерно в 4 раза чаще, чем у женщин с микропролактиномами. По этой причине женщины с микропролактиномой могут не проходить рутинное обследование в течение беременности для уточнения размеров опухоли. При нарушении зрения или появлении головной боли необходимо обследование для определения размеров опухоли [25].

Беременные с макропролактиномой должны ежемесячно проходить обследование с обязательным определением полей зрения. При увеличении размера аденомы следует немедленно возобновить прием агонистов дофамина, и в этом случае препаратом выбора является бромокриптин. У женщин, у которых симптомы не проявляются на протяжении всей беременности, уровень пролактина в сыворотке крови следует измерять через 2 месяца после родов или прекращения кормления грудью, и если он аналогичен значению до лечения, прием препарата следует возобновить. Точно так же женщинам, желающим кормить грудью, необходимо провести МРТ, чтобы убедиться в стабильности опухоли в течение 4–6 недель после родов, поскольку агонисты дофамина будут снижать уровень пролактина в сыворотке крови, тем самым ухудшать лактацию [25].

Послеродовой период у женщин в основном протекает без значительных особенностей. Гиперпролактинемия не является противопоказанием для грудного вскармливания. На период лактации отменяют лечение агонистами дофамина, так как есть вероятность того, что снижение уровня пролактина в крови под действием лечения может привести к подавлению лактации. Результаты исследований свидетельствуют об отсутствии прогрессии заболевания и роста опухоли на фоне грудного вскармливания без

медикаментозного лечения опухолевой формы гиперпролактинемии. Однако все же специалисты не рекомендуют продолжать грудное вскармливание более 12 месяцев [25; 26].

Заключение. Проведя анализ литературных данных, касательно синдрома гиперпролактинемии, мы делаем вывод о том, что пролактин является важнейшим гормоном, участвующим в регуляции всех видов обмена, он играет большую роль в адекватной работе иммунной и репродуктивной систем, а также является фактором развития рака молочной железы и простаты. Нарушение биосинтеза пролактина проявляется в виде синдрома гиперпролактинемии, что вызывает у женщин серьезные нарушения фертильности, вплоть до бесплодия. Тем не менее при адекватной терапии заболевания возможно восстановление овариального менструального цикла и благополучное планирование и вынашивание беременности. Беременность у таких женщин связана с высокими рисками осложнений, в первую очередь связанных с невынашиванием, что диктует необходимость тщательного динамического контроля как со стороны врача-эндокринолога, так и со стороны врача акушера-гинеколога. Женщины с исходной гиперпролактинемией в связи с предполагаемой недостаточностью уровня прогестерона должны получать поддерживающую гормональную терапию гестагенами, даже если нет клиники угрозы прерывания беременности. Такой подход к ведению этой группы пациенток позволит снизить риск развития акушерских осложнений в период гестации. Лактация в послеродовом периоде не противопоказана, но необходима полная отмена терапии агонистами дофамина.

Список литературы

1. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению // Гинекология. 2011. Т. 13. № 6. С. 4-7.
2. Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 3-1. С. 127-134.
3. Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. Science. 1970. vol. 170. no. 3959. P. 745-747.
4. Галганова А.М., Петров Ю.А. Современные методы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27559> (дата обращения: 28.10.2021).
5. Гилев А.А., Лусевич А.И., Щербакова Е.С. Синдром гиперпролактинемии // Аллея науки. 2020. Т. 2. № 12. С. 287-290.

6. Goffin V., Touraine P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: Browsing new potential indications. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2015. no. 9. P. 1229-44.
7. Лычкова А.Э., Пузиков А.М. Пролактин и серотонин // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014. Т. 69. № 1-2. С. 38-45.
8. Григорян О.Р. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // *Проблемы репродукции*. 2013. № 4. С. 14-20.
9. Glezer A. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. no. 91. P. 1048-1055.
10. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камилова Д.П., Хачатрян А.М. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению // *Гинекология*. 2011. Т. 13. № 6. С. 4-7.
11. Шепелькевич А.П., Мантачик М.В., Дыдышко Ю.В., Шишко Е.И. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению // *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2018. № 4. С. 58-65.
12. Ефименко О.А. Современный взгляд на проблему гиперпролактинемии // *Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія*. 2012. № 1. С. 5.
13. Цубанова Н.А. Гиперпролактинемия и гипопрогестеронемия. Пути оптимизации фармакотерапии // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. Т. 8. № 4. С. 618-631.
14. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29200> (дата обращения: 28.10.2021).
15. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // *Acta biomedica scientifica*. 2017. Т. 2. № 4. С. 116.
16. Анварова Ш.С., Пирматова М.А. Состояние метаболизма костной ткани при синдроме гиперпролактинемии // *Вестник Авиценны*. 2015. № 3. С. 64.
17. Иловайская И.А. Гиперпролактинемия без опухоли гипофиза: дифференциальная диагностика и тактика ведения пациентов // *РМЖ*. 2015. Т. 23. № 8. С. 450-453.
18. Рыкова О.В. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии // *Международный эндокринологический журнал*. 2015. № 4. С. 68.
19. Астафьева Л.И., Локшин В.Н., Сиднева Ю.Г., Карибаева Ш.К. Гиперпролактинемия: клинические проявления, диагностика и методы лечения. Обзор современных данных литературы // *Репродуктивная медицина*. 2019. № 2. С. 63-69.
20. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocrine reviews*. 2006. vol. 27. no. 5. P. 485-534.

21. Gillam M.P., Molitch M.E., Lombardi G., Colao A. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2006. vol. 65. no. 2. P. 265-273.
22. Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С. Гиперпролактинемия // *Российский медицинский журнал*. 2016. Т. 22. № 5. С. 250-257.
23. Клевцова М.И., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Джеломанова С.А. Оптимизация лечения невынашивания у женщин с исходной гиперпролактинемией // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2019. Т. 23. № 3. С. 239-240.
24. Chen H., Fu J., Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. no 7. P. CD008883 DOI: 10.1002/14651858.
25. Almalki M.H., Alzahrani S., Alshahrani F., Alsherbeni S., Almoharib O., Aljohani N., Almagamsi A. Managing Prolactinomas during Pregnancy. *Front Endocrinol*. 2015. vol. 6. P. 85. DOI: 10.3389/fendo.2015.00085.
26. Петров Ю.А. Здоровье семьи - здоровье нации. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.