

На правах рукописи

ЯВОРСКАЯ
Светлана Дмитриевна

**ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ И БЕСПЛОДИЕ:
ДИАГНОСТИКА, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ МАТЕРИ
И РЕБЁНКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Фадеева Наталья Ильинична

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Артымук Наталья Владимировна

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Баринов Сергей Владимирович

профессор кафедры ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук

Сотникова Лариса Степановна

Ведущая организация: ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (г. Иркутск)

Защита состоится « 5 » декабря 2014 г. в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru.

Автореферат разослан « ____ » 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Александр Владимирович Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Число бесплодных браков в мире с каждым годом растет (Овсянникова Т.В., 2008; Шестакова Ж.В., 2009; Краснопольская К.В., 2013). Одной из наиболее частых причин женской инфертильности является хроническая ановуляция, которая в 40% случаев обусловлена гиперпролактинемией (Дзеранова Л.К., 2007; Иловайская И.А., 2011; Калининченко С.Ю., 2013; Григорян О.Р., 2013; Crosignani P.G., 2011).

Пролактин – древний гормон гипофиза, ген которого дал начало более чем десятку других гормонов. Он имеет общую основу с гормоном роста, пролиферинном и плацентарным лактогеном. Ему принадлежит более 80 различных биологических действий, и он имеет 300 точек приложения, что больше, чем у всех других гипофизарных гормонов в совокупности (Иловайская И.А., 2000; Дедов И.И., 2004; Болдырева Н.В., 2006). Пролактин принимает участие в адаптации организма к краткосрочному стрессу, в регуляции липидного, водно-солевого обменов, гемопоеза (Изатулин В.Г., 2000; Сидельникова В.М., 2007; Freeman M.E., 2000), является иммуномодулятором на всех этапах гуморального и клеточного ответов (Панков Ю.А., 2001; Данусевич И.Н., 2013; Li Na, 2005; Hui W., 2005).

Пролактин – универсальный регулятор в сетевой интеграции нервной, эндокринной и иммунной системах организма (Панков Ю.А., 2001; Максимова А.В., 2011; Freeman M.E., 2000). Он способствует реализации репродукции за счёт поддержки желтого тела яичника, участвует в процессах децидуализации эндометрия, подготовки его к имплантации плодного яйца, поддерживает его развитие в ранние сроки беременности и отвечает за подготовку молочных желез к лактации, формирование материнского инстинкта и поведенческих реакций (Уварова Е.В., 2007; Радзинский В.Е., 2010; Дзеранова Л.К., 2011). Физиологическое действие пролактина столь многообразно, что G. Nicoll (1979) предложил переименовать его в «версатилин» (от англ. versatile – многосторонний) (Веропотвелян П.Н., 2011).

В гинекологической практике при выявлении гиперпролактинемии у пациентки, обратившейся по поводу бесплодия, у врача закономерно возникает вопрос: «Почему повышение уровня пролактина – гормона, обладающего множеством жизненно важных влияний на организм человека и сопровождающего реализацию репродуктивной функции на всех её этапах, – ассоциировано с бесплодием?» Общеизвестно, что повышение уровня пролактина блокирует овуляцию (Дедов И.И., 2004; Мельниченко Г.А., 2007; Овсянникова Т.В., 2011; Freeman M.E., 2000). Высокая эффективность применения агонистов дофамина в снижении уровня пролактина демонстрируется более трёх десятилетий (Сметник В.П., 2000; Дедов И.И., 2004; Дзеранова Л.К., 2007; Шилин Д.Е., 2010; Compton M.T., 2001). Восстановление овуляций после нормализации уровня пролактина у инфертильных пациенток далеко не всегда завершается беременностью (Glezer A., 2012; Crosignani P.G., 2012), а при её наступлении высок риск репродуктивных потерь (Лукошина И.Н., 2007; Сидельникова В.М., 2007; Обоскалова Т.А., 2008). В клинической практике

нередки парадоксы: при незначительном повышении уровня пролактина лечение бесплодия у пациентки продолжается годами и завершается применением вспомогательных репродуктивных технологий, тогда как при высоких уровнях пролактина и классической картине синдрома аменореи-галактореи беременность может наступить в первом месяце применения агонистов дофамина. Отсутствие связи между степенью выраженности гиперпролактинемии у пациентки и эффективностью восстановления у неё фертильности заставляет врача сомневаться в роли гиперпролактинемии как главной причины формирования женского бесплодия.

Принимая во внимание вышеизложенное, можно предположить, что выяснение механизмов индукции и прогрессирования гиперпролактинемии у бесплодных пациенток позволит найти новые эффективные подходы к их обследованию и лечению с целью не только восстановления фертильности, но и снижения репродуктивных потерь, перинатальной патологии новорожденных, а также профилактики рецидивов после родов.

Цель исследования – определить значение повышения уровня пролактина в формировании женского бесплодия и на основе полученных результатов обосновать программу восстановления и сохранения репродуктивного здоровья у инфертильных пациенток при выявлении у них гиперпролактинемии.

Задачи:

1. Выявить анамнестические особенности и клинические проявления гиперпролактинемии у инфертильных пациенток.

2. Определить степень выраженности и генез гиперпролактинемии, сопутствующие ей нарушения в нервной и эндокринной системах у инфертильных пациенток.

3. Оценить состояние щитовидной железы и органов репродукции у пациенток с бесплодием в зависимости от генеза гиперпролактинемии.

4. Установить причины бесплодия, определить предикторы неэффективности его лечения у пациенток с гиперпролактинемией и разработать программу восстановления фертильности.

5. Определить исходы беременностей, наступивших после лечения бесплодия у пациенток с гиперпролактинемией, и разработать программу по их улучшению для матери и новорожденного.

6. Оценить состояние репродуктивного здоровья после родов у пациенток с гиперпролактинемией и определить факторы риска её рецидива.

7. Охарактеризовать особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста и особенности течения пубертатного периода у девочек, рожденных матерями после лечения гиперпролактинемии.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Установлено, что гиперпролактинемия у инфертильных пациенток представляет собой прогрессирующий процесс от уровня менее 1001 мМЕ/л в 54,0% случаев до уровня более 6000 мМЕ/л в 2,7% случаев, при этом имеет место функциональный генез в 77,3% случаев, опухолевый – в 22,7% случаев. Гиперпролактинемия в 22,2% случаев сочетается с неопухолевыми изменениями в структурах головного мозга, в 33,7% случаев – с гиперандрогенией и/или гипотиреозом, в 48,6% случаев

– с воспалительными заболеваниями органов малого таза и является единственной причиной инфертильности в 29,8% случаев.

Показано, что у инфертильных пациенток с гиперпролактинемией частота пролиферативных процессов в эндометрии и молочных железах, степень выраженности которых обратно пропорциональна уровню пролактина, не превышает таковую у женщин репродуктивного возраста.

Определены прогностически негативные факторы для наступления беременности в естественном цикле у пациенток с гиперпролактинемией (спаечный процесс в малом тазу, наружный генитальный эндометриоз, длительность бесплодия более 5 лет); факторы риска невынашивания и недонашивания беременности (гипоплазия матки, хронический эндометрит, длительность терапии агонистами дофамина менее трёх месяцев и гипотиреоз); факторы риска рецидивов гиперпролактинемии после родов (ее опухолевый генез, наличие галактореи до родов и роды через естественные родовые пути).

Установлено, что дети, рожденные матерями с бесплодием и гиперпролактинемией, составляют группу риска по развитию патологии со стороны опорно-двигательного аппарата (66,0% и 36,2%; $p < 0,001$) и эндокринной системы (16,0% и 0,0%; $p < 0,001$), а течение пубертатного периода у девочек характеризуется более ранним появлением телархе и менархе, большой частотой первичного гипоменструального синдрома к 15 годам жизни (40,0% и 12,0%; $p = 0,05$).

Практическая значимость работы. Установлены клинические и гормональные характеристики пациенток с гиперпролактинемией в зависимости от её генеза и степени выраженности, особенности соматического и репродуктивного здоровья, сочетанные причины бесплодия у пациенток с гиперпролактинемией.

Установлены предикторы неэффективности лечения инфертильности у пациенток с гиперпролактинемией, что позволяет путем выявления и устранения сочетанной патологии повысить частоту наступления беременности с 29,8% случаев до 64,5% случаев и, по показаниям, своевременно проводить им программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Установлены факторы риска репродуктивных потерь после лечения бесплодия у пациенток с гиперпролактинемией, что позволяет повысить частоту срочных родов с 62,2% случаев до 91,3% случаев за счет индивидуальной предгравидарной подготовки.

Определены факторы риска и сроки рецидива гиперпролактинемии после родов, что позволяет сформировать группу риска для диспансерного наблюдения и своевременного проведения диагностических и лечебных мероприятий.

Выявленные особенности соматического здоровья и течения пубертатного периода у потомства матерей с гиперпролактинемией позволят своевременно и целенаправленно проводить им диагностические и профилактические мероприятия.

Положения, выносимые на защиту:

1. Гиперпролактинемия характерна для инфертильных пациенток, имеющих отягощенный перинатальный анамнез, сочетанные формы эндокринопатий,

гинекологические заболевания, длительные психоэмоциональные нагрузки и представляет собой реакцию организма на травматическое и/или воспалительное поражение органов репродукции, щитовидной железы, центральной нервной системы, имеет в 77,3% случаев функциональный, в 22,7% случаев – опухолевый генез. Нарастание уровня пролактина сопровождается развитием инволютивных процессов в молочных железах, яичниках и матке.

2. Устранение гиперпролактинемии, как единственной причины infertility, приводит к наступлению беременности в 29,8% случаев. Выявление и коррекция сопутствующих причин infertility повышает эффективность лечения бесплодия до 64,5% случаев. Наличие у пациенток с гиперпролактинемией спаечного процесса в малом тазу, наружного генитального эндометриоза и длительность бесплодия более 5 лет, как прогностически негативные факторы для восстановления фертильности, являются показаниями для проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

3. Беременности, наступившие у пациенток с гиперпролактинемией после устранения причин бесплодия, заканчиваются репродуктивными потерями (27,4%), преждевременными родами (9,8%), рождением новорожденных с гипотрофией (22,9%) и/или перинатальными поражениями ЦНС (52,4%). Устранение установленных факторов риска репродуктивных потерь и недонашивания (гипоплазия матки, хронический эндометрит, длительность терапии агонистами дофамина менее 3 месяцев и гипотиреоз) на предгравидарном этапе позволяет пролонгировать беременность до срочных родов в 91,3% случаев, снизить у новорожденных частоту гипотрофии на 11,8% и перинатальных поражений ЦНС на 26,1%. Рецидивы гиперпролактинемии после родов наблюдаются в 59,8% случаев, факторами риска которых являются её опухолевый генез, галакторея до родов и роды через естественные родовые пути.

4. Течение пубертатного периода у девочек, рожденных матерями после успешного лечения гиперпролактинемии, характеризуется более ранним появлением телархе ($p=0,01$) и менархе ($p=0,03$), а также высокой частотой первичного гипоменструального синдрома к 15 годам жизни ($p=0,05$).

Апробация и внедрение результатов работы в практику. Материалы диссертации доложены: на XIII Российской научно-практической конференции «Нерешенные и дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2009); на Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии репродуктивной медицины» (Новосибирск, 2010); на XIV Российской научно-практической конференции «Решенные вопросы и установленные факты в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2010); на XV Международной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщины» (Кемерово, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы патологии репродукции» (Барнаул, 2011); на научно-практической конференции «Нарушения репродуктивной функции и их коррекция» (Барнаул, 2012); на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, №2 АГМУ, посвященному Дню науки (Барнаул, 2013); на Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной

медицине» (Новосибирск, 2013); на XVII Международной научно-практической конференции «Концептуальные подходы к решению репродуктивных проблем» (Кемерово, 2013); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы маммологии и гинекологии» (Барнаул, 2013); на II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); на XVIII Международной научно-практической конференции «Внутриутробное детство – основа здоровья человека» (Кемерово, 2014); на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, №2, ФПК и ППС, педиатрии «Алтайский государственный медицинский университет» (АГМУ) (Барнаул, 2014).

Разработанная программа восстановления фертильности и предгравидарной подготовки пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией внедрена в работу городского центра «Планирования семьи и репродукции», поликлиники ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ «Консультативно-диагностический центр», Сибирского института репродукции и генетики человека, гинекологического отделения НУЗ «ОКБ станции Барнаул ООО «РЖД», КГБУЗ «Родильный дом №2, г. Барнаул».

Мероприятия по дифференцированной профилактике плацентарной недостаточности на территории Алтайского края регламентированы приказом Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности № 138 от 07.04.2011 года «О мерах по первичной и вторичной профилактике фетоплацентарной недостаточности». В процессе диспансеризации беременных в поликлинике ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ «Консультативно-диагностический центр» руководствуются приказами № 21 от 12.01.2010 года «О проведении профилактики плацентарной недостаточности» и № 22 от 20.01.2010 года «О мерах по оптимизации диспансеризации беременных». Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ.

По теме диссертации опубликовано 56 печатных работ (из них 18 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определённых ВАК РФ), две монографии, два учебно-методических пособия.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 44 таблицами. Библиографический список состоит из 345 источников (208 отечественных и 137 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Работа выполнена в период 1997-2012 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для решения поставленных задач проведено пять этапов исследования, всего обследована 1181 женщина репродуктивного возраста вне беременности, 457

беременных женщин, 321 новорожденный ребенок, 97 детей в возрасте до 7 лет и 50 девушек-подростков 15 лет.

Диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 «Диагностика и лечение женской инфертильности, профилактика репродуктивных и перинатальных потерь» (2006-2016 гг.), утвержденной на заседании научно-координационного совета ГОУ ВПО «АГМУ Росздрава» от 19.05.2005 года, протокол № 5. Проведение исследования одобрено на заседании этического комитета при ГОУ ВПО «АГМУ Росздрава» от 10.12.2007 года, протокол № 22.

На первом проспективном этапе проведена оценка клинических и параклинических характеристик у 594 пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией (ГПРЛ). Критерии включения: репродуктивный возраст, бесплодие, уровень пролактина 600 мМЕ/л и более. Критерии исключения: макропролактинемия, сниженный овариальный резерв, прием лекарственных препаратов, повышающих уровень пролактина. В зависимости от генеза ГПРЛ пациентки основной группы были разделены на две группы и ряд подгрупп (рис.1). Лотерейным методом была сформирована контрольная группа из 100 фертильных женщин. Критерии включения: спонтанное наступление беременности в течение года. Критерии исключения: наличие в анамнезе бесплодия и/или ГПРЛ.

На втором проспективном этапе выполнено параллельно три серии исследований (рис. 2): оценка эффективности терапии различных групп антипролактиновых препаратов и установление сопутствующих ГПРЛ причин инфертильности у 594 пациенток с ГПРЛ; оценка результатов восстановления фертильности естественным путем у 456 пациенток (138 исключены из-за наличия мужского фактора бесплодия); оценка эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (основная группа – 277 пациенток с ГПРЛ, группа сравнения – 210 пациенток с чистой формой трубно-перитонеального бесплодия).

На третьем проспективном, аналитическом этапе исследования проведена сравнительная оценка течения беременности и ее исходов у 357 пациенток с бесплодием и ГПРЛ (основная группа) и 100 фертильных женщин (контрольная группа). Пациентки основной группы были разделены на три группы: первая группа – 164 пациентки без предгравидарной подготовки; вторая группа – 104 пациентки, получившие предгравидарную подготовку; третья группа – 89 пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе, беременность у которых наступила с помощью методов ВРТ. Ретроспективно проведена оценка состояния здоровья 221 новорожденного основной группы (122 новорожденных матерей без предгравидарной подготовки и 99 новорожденных матерей с предгравидарной подготовкой) и 100 новорожденных контрольной группы (дети от фертильных матерей).

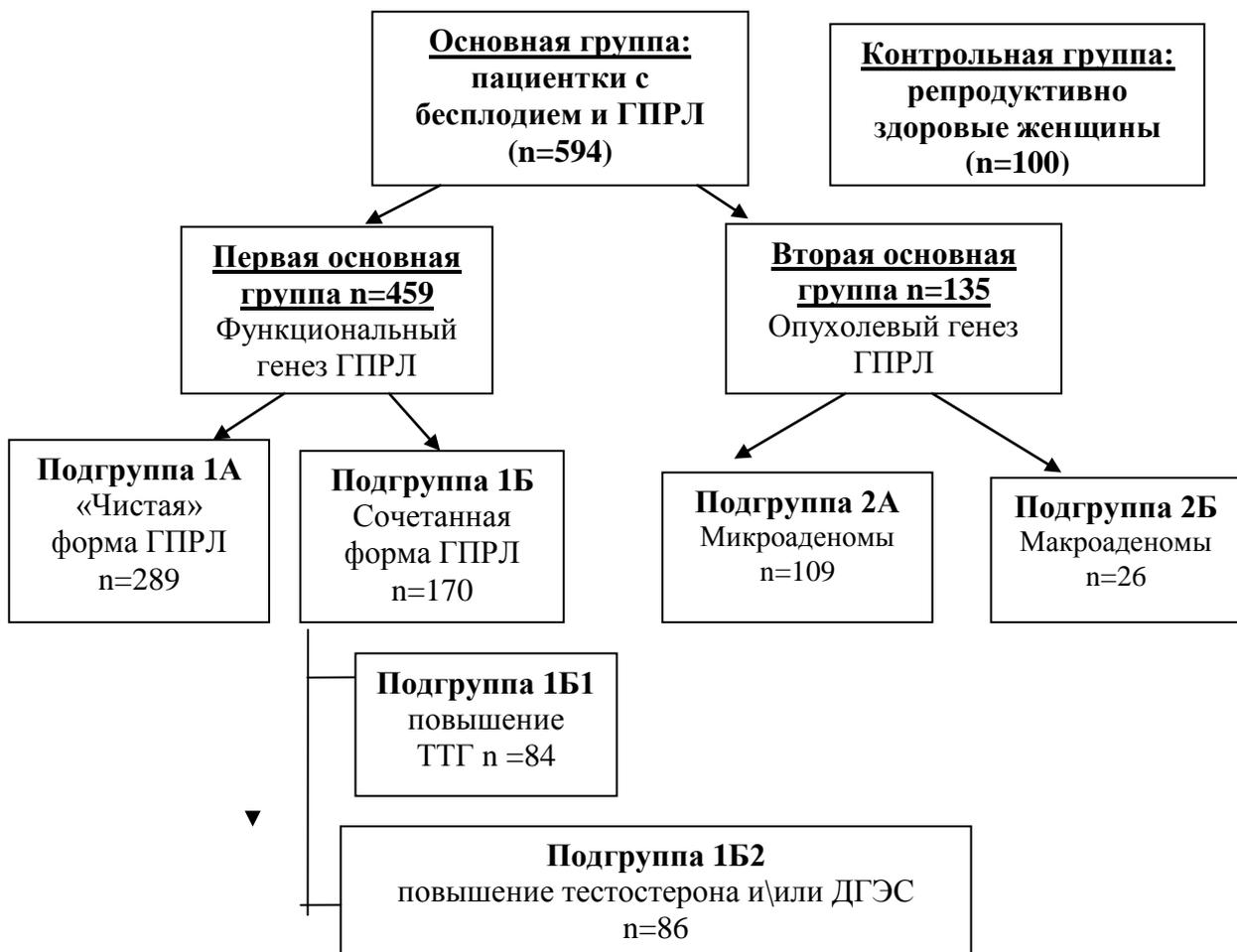


Рисунок 1. Дизайн первого этапа исследования



Рисунок 2. Дизайн второго этапа исследования.

На четвертом проспективном этапе проведена оценка отдаленных результатов лечения у 92 пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе, установлена частота и факторы риска рецидивов ГПРЛ после родов.

На пятом проспективном этапе исследования проведена оценка физического развития и соматического здоровья 122 детей в интервале до 15 лет. Из них 50 детей (основная группа), рожденных инфертильными матерями после устранения ГПРЛ бромкриптином. Контрольная группа – 72 ребенка от матерей без бесплодия и эндокринной патологии в анамнезе (47 детей до 7 лет, 25 девушек 15 лет).

Все пациентки, включенные в исследования, были поэтапно обследованы (табл. 1).

При обращении по поводу бесплодия пациентки обследованы по стандартам ВОЗ.

Программа обследования беременных и родильниц включала: 1) клинические методы: заполнение специально разработанной статистической карты на основе данных обменно-уведомительной карты (ф.№113(у)), истории родов (ф. №096(у)), истории развития новорожденного (ф.№097(у)); 2) ультразвуковые исследования, доплерометрия, антенатальная и интранатальная кардиотокография (КТГ) – для оценки функционального состояния плода. 3) оценка системы гемостаза – определение полиморфизмов в генах, ответственных за тромбофилии, и определение основных показателей системы гемостаза в динамике.

В послеродовом периоде (5 этап) проводилось динамическое стандартное гинекологическое исследование, гормональные и ультразвуковые методы диагностики.

При оценке физического развития и соматического здоровья детей дошкольного возраста и девушек-подростков учитывались антропометрические данные, заключения узких специалистов, проводились гормональные и ультразвуковые методы исследования.

Определение уровней гормонов проводили на 5-8 день спонтанного менструального цикла, при аменорее – в любой день. Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак с 8 до 10 утра. Всем пациенткам методом ELISA при помощи лабораторной системы Мультискан Мэйджик с использованием реактивов фирмы DRG определяли уровни **ПРЛ, ФСГ, ЛГ, ТТГ, Т4 свободного, ДГЭАС, АМГ**, тестостерона и кортизола. Критерием гиперпролактинемии было повышение уровня пролактина выше 600 мМЕ/л. При уровне пролактина более 1000 мМЕ/л анализ проводили однократно, при уровне менее 1000 мМЕ/л анализ повторяли дважды.

Концентрацию иммуноглобулинов определяли в сыворотке крови. Содержание субпопуляции Т-лимфоцитов определяли методом проточной лазерной цитометрии на иммунологическом анализаторе COLTER EPICS XS с использованием моноклональных антител фирмы DACO, меченных ФИТЦ. Подсчет субпопуляций производили по экспрессии кластеров дифференцировки (CD), рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (соотношение CD4/CD8). Экспрессию перечисленных кластеров дифференцировки (количество соответствующих рецепторов) оценивали количественно методом проточной цитометрии на лазерном цитометре COLTER EPICS XS. Определение антител к

вирусу Эпштейн-Барра, цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса типа 1/2 класса проводили методом **ИФА**. Антитела к вирусу Эпштейн-Барра класса IgG (полуколичественно) определяли на тест-системах фирмы ORGANON TECNICA. Фотометрия проводилась на вертикальном спектрофотометре «Мультискан» (фирма «Лабсистемс»). Антитела к **ЦМВ** и вирусу простого герпеса 1/2 класса (IgG, IgM) определялись на автоматическом анализаторе COBAS CORE («F.Hoffman La Roche Ltd.», Швейцария).

Таблица 1

Методы обследования гинекологических пациенток

Методы обследования	Количество обследованных пациенток				
	1этап	2этап	4этап	5этап	Общая
1. Лабораторные методы:					
Гормональные исследования:					
- Пролактин, ФСГ, ЛГ	694	487	92	50	1323
- ТТГ, Т4-св., тестостерон, ДГЭАС	694	487	92	50	1323
- кортизол	694	487	35	50	1266
- АМГ	294	487	-	-	781
Иммунологические исследования	85	-	-	-	85
Исследование спермограмм	-	943	-	-	943
2. Рентгенологические методы:					
- рентген черепа и турецкого седла	70	-	-	-	70
- МРТ головного мозга	245	77	51	-	373
- гистеросальпингография (ГСГ)	289	420	22	-	731
3. Эхоскопические методы (УЗИ):					
- щитовидной железы	694	487	92	50	1323
- молочных желез	694	487	92	-	1273
- гениталий	694	487	92	50	1323
4. Эндоскопические методы:					
- гистероскопия	216	268	15	-	499
- лапароскопия (МЛС)	216	268	15	-	499

Оценка системы гемостаза включала: 1) молекулярно-генетическое тестирование **ДНК** методом полимеразной цепной реакции (**ПЦР**) на полиморфизмы 5 генов: фактора V FV[Arg506Gln], коагуляционного фактора FII[20210G/A] (протромбин), фактора FVII (проконвертина), метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR[C677/T, Ala222Val] и ингибитора активатора плазминогена I типа SERPINE-I, PAI-I [6754G/5G]. При молекулярно-генетическом тестировании использовалась универсальная система выявления точечных мутаций в геноме человека; 2) концентрацию гомоцистеина (**ГЦ**) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы «AXIS»(Норвегия).

Рентгенологическое исследование черепа и турецкого седла выполнялось на рентген-диагностических аппаратах DIAGNOST-96 с цифровой обработкой

рентгеновского изображения и DIAGNOST-56, фирмы «PHILIPS» (Голландия). МРТ головного мозга проведено на аппарате «GYKOSCAN-T5-II» фирмы «PHILIPS» напряженностью магнитного поля 0,5 Тесла, по показаниям с контрастным усилением «Магневист» 10,0 в/в, в режимах T2-турбо спин-эхо в вертикальной проекции с толщиной среза 5 мм и T1-градиентное эхо в сагиттальной и коронарной проекциях с толщиной среза 1,5 мм.

Оценка состояния маточных труб проводилась на 9-11 день менструального цикла с помощью гистеросальпингографии по стандартной методике или при проведении МЛС. Эндоскопическое исследование полости матки проводили фиброгистероскопами НУФ типа IT и P фирмы «Olympus» (Япония) в жидкостном варианте. Лапароскопию осуществляли на оборудовании фирм «Karl Storz» (Германия) и «Olympus» (Япония).

Динамическое эхоскопическое исследование щитовидной и молочных желез, органов малого таза проведено на ультразвуковых аппаратах SA-8000EX, Medison (Корея) с использованием стандартных ультразвуковых датчиков 3,5-7-10 МГц и Sonoline Elegra (Siemens, Германия) с использованием датчиков 3,5-7-10 МГц. Беременные обследованы на ультразвуковых аппаратах HD3 Philips (Корея) и НАWK (Дания), снабженных блоком цветного доплеровского картирования и конвексным датчиком с частотой 3,5-5 МГц. Запись КТГ проведена на приборах МТ-325 (ТОИТУ, Япония) и Sonometrics 120 Series (Канада) с интерпретацией результатов по шкалам Fisher W. M (1976); Сидоровой И.С., Макарова И.О., (2000).

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1., Medcalc 9.1.0.1. Выбор методов статистической обработки зависел от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Были использованы параметрический метод (t-критерий Стьюдента), непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, точный критерий Фишера, z-критерий для долей, коэффициент ранговой корреляции Спирмена), многофакторный (логлинейный) анализ, вероятностные методы (отношение шансов и относительный риск). Для наглядного представления динамики развития рецидивов ГПРЛ после родов использован метод Каплана-Майера, для оценки взаимосвязи факторов использован регрессионный анализ Кокса. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования определены анамнестические особенности, клинико-гормональные характеристики, частота и структура изменений щитовидной железы и органов репродукции у 594 пациенток с бесплодием и ГПРЛ в зависимости от её генеза и степени выраженности. Контрольную группу составили 100 фертильных женщин.

Пациентки с бесплодием и ГПРЛ, по сравнению с фертильными женщинами, статистически значимо чаще: а) имеют родителей с заболеваниями эндокринной (50,6% и 25,0%; $p < 0,0001$) и сосудистой (70,0% и 48,0%; $p < 0,0001$) систем; б) родились маловесными (34,8% и 14,1%; $p = 0,001$) и в асфиксии (14,3% и 2,8%; $p = 0,01$); в) высоко образованны (96,0% и 66,0%; $p < 0,0001$) и заняты интеллектуальным трудом (82,0% и 38,0%; $p < 0,0001$); г) отягощены сочетанными формами эндокринопатий (35,4% и 19,0%; $p = 0,001$), гинекологическими заболеваниями (77,6% и 47,0%; $p < 0,0001$), преимущественно за счёт **ВЗОМТ** (48,6% и 17,0%; $p < 0,0001$). Они страдают гипоменструальным синдромом (63,3%), галактореей (49,8%), головными болями (19,9%) и депрессией (14,3%), частота выявления которых имеет прямую зависимость от уровня пролактина, а также увеличением индекса массы тела (21,4%) и гирсутизмом (8,8%), не связанными с уровнем пролактина.

Гиперпролактинемия у инфертильных пациенток варьирует в пределах от 600 мМЕ\л до 8800 мМЕ\л и у каждой второй (54,0%) не превышает уровень 1000 мМЕ\л, имеет функциональный генез в 77,3% случаев (первая основная группа) и опухолевый генез (вторая основная группа) – в 22,7% случаев. У каждой третьей пациентки (33,7%) она сочетается с прочими эндокринопатиями, значимо чаще при функциональном генезе (37,0% и 22,2%; $p = 0,001$), и у каждой пятой пациентки (22,2%) – с неопухолевыми изменениями структур головного мозга, значимо чаще при опухолевом генезе (50,4% и 13,9%; $p < 0,0001$).

Деление на опухолевые и неопухолевые формы ГПРЛ недостаточно отражает разнообразие механизмов запуска гиперсекреции ПРЛ, а также клинических и гормональных характеристик пациенток, поэтому все пациентки были разделены на ряд подгрупп (рис. 3)

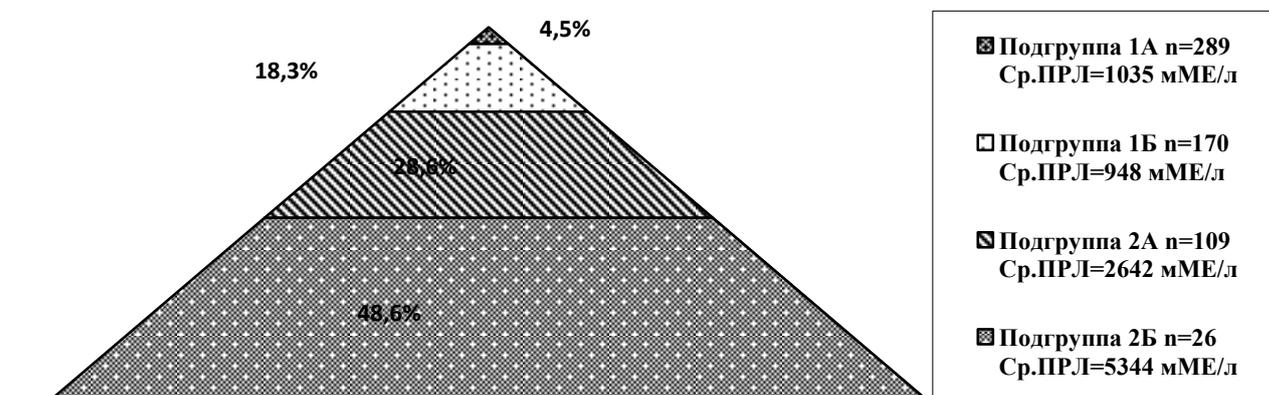


Рисунок 3. Процентное соотношение пациенток с различными формами ГПРЛ в гинекологической практике.

Пациентки первой основной группы (функциональный генез ГПРЛ) были разделены на две подгруппы (учитывался уровень других гормонов): **подгруппа 1А** (чистая функциональная ГПРЛ) – сформирована из 289 пациенток (доля от всех пациенток с ГПРЛ 48,6%), у которых уровень прочих исследованных нами гормонов был в пределах нормативных значений. Отличительной чертой пациенток этой подгруппы было то, что практически каждая вторая из них

(48,8%) имела компрометированные органы репродукции, у каждой пятой пациентки были выявлены сочетанные формы патологии органов малого таза. При оценке иммунологического статуса пациенток этой подгруппы установлено, что титры антител класса IgG к вирусам Эпштейн-Барра (50,0% и 19,0%; $p=0,005$) и ЦМВ (59,4% и 19,0%; $p=0,0009$) у них были значимо выше, чем у фертильных пациенток. Признаки активного иммунного ответа (повышенный уровень IgM и/или IgG) на вышеуказанные вирусы выявлены в 78,1% случаев у женщин с бесплодием и ГПРЛ и только в 30,9% случаев – у фертильных женщин ($p=0,0002$). Статистически значимых различий в процентном содержании субпопуляции лимфоцитов у пациенток сравниваемых групп мы не установили. Однако, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в периферической крови у пациенток с бесплодием и ГПРЛ был в 1,6 раз выше, чем у фертильных пациенток (ЦИК (ед): $22,6\pm 6,3$ и $14,0\pm 2,2$, $p=0,04$); **подгруппа 1Б** (сочетанная функциональная ГПРЛ) первой основной группы – 170 пациенток (доля от всех пациенток с ГПРЛ 28,6%), у которых кроме повышения уровня пролактина были изменения уровня и других гормонов.

Пациентки с сочетанной формой функциональной ГПРЛ значимо чаще, чем с чистой формой функциональной ГПРЛ, при идентичных средних уровнях пролактина (1035 ± 59 мМЕ/л и 948 ± 59 мМЕ/л; $p=0,3$) страдали нарушениями менструальной функции (63,5% и 54,7%; $p=0,05$) и головными болями (15,3% и 9,3%; $p=0,04$).

Пациентки второй основной группы (опухолевый генез ГПРЛ) разделены по размеру аденом гипофиза: **подгруппа 2А** – 109 пациенток с микроаденомами (доля от всех пациенток – 18,3%); **подгруппа 2Б** – 26 пациенток с макроаденомами (доля – 4,5%). Кроме аденомы гипофиза у каждой второй пациентки этой группы (50,4%) были выявлены другие изменения структур головного мозга, ассоциированные с перинатальными поражениями ЦНС и постнатальными последствиями инфекций и/или травм.

Пациентки с макроаденомами имели средний уровень пролактина в 2 раза выше (5344 мМЕ/л и 2642 мМЕ/л; $p<0,0001$) и страдали синдромом аменореи-галактореи значимо чаще (69,2% и 39,2%; $p<0,01$), чем таковые с микроаденомами при идентичной частоте головных болей (57,6% и 45,8%; $p=0,2$) и депрессивного синдрома (42,3% и 37,6%; $p=0,6$).

Средние уровни ФСГ, ЛГ и кортизола у пациенток с ГПРЛ, вне зависимости от её генеза и сочетаний с другими эндокринопатиями, соответствовали нормативам. Корреляционной связи между уровнем пролактина и уровнями других гипофизарных и периферических гормонов нами не установлено. Средний уровень кортизола у пациенток с сочетанной формой ГПРЛ был значимо выше, чем у пациенток с чистой функциональной формой ГПРЛ ($542\pm 76,0$ нмоль/л и $319\pm 28,7$ нмоль/л; $p=0,04$), но ниже, чем у пациенток с микроаденомами, у которых средний уровень кортизола был максимальным, а при макроаденомах резко снижался ($627\pm 94,1$ нмоль/л и $235\pm 93,3$ нмоль/л; $p=0,04$).

Средние уровни ТТГ имели значимое различие только у пациенток с сочетанной и чистой формами функциональной ГПРЛ ($2,5\pm 0,4$ мМЕ/л и $1,5\pm 0,1$

мМЕ/л; $p=0,02$). Средние уровни T_4 свободного, вне зависимости от генеза и формы ГПРЛ, имели значения, идентично близкие к нижней границе нормы.

Изменения объема и/или структуры щитовидной железы по результатам УЗИ установлены в 43,6% случаев, что сопоставимо со средней популяционной частотой таковых в Алтайском крае – регионе с йодной недостаточностью. Изменения объема щитовидной железы у инфертильных пациенток с ГПРЛ установлены в 41,9% случаев, как правило, в виде ее тиромегалии (91,9%). Изменения структуры щитовидной железы установлены в 41,8% случаев, преимущественно в виде диффузных изменений, узловые формы имели место только в 8,1% случаев. Изменения объема и/или структуры щитовидной железы чаще имели место у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (51,1% и 40,7%; $p=0,03$), но частота гипотиреоза (15,5% и 18,3%; $p=0,6$) и АИТ (5,9% и 6,5%; $p=0,6$) не зависела от генеза ГПРЛ.

Изменения эхоструктуры молочных желез у пациенток с ГПРЛ выявлены в 27,1% случаев, что соответствует среднему популяционному показателю по РФ для женщин репродуктивного возраста. Значимо чаще изменения установлены при опухолевом генезе ГПРЛ (59,2% и 17,6%; $p<0,0001$), преимущественно в виде вариантов, относящихся к доброкачественным дисплазиям молочных желез (МКБ 10 класс 14 N60).

Изменения структуры яичников у пациенток с ГПРЛ различного генеза выявляются одинаково часто (22,9% и 19,2%, $p=0,3$), но для функционального генеза ГПРЛ более характерны ПКЯ (59,0% и 37,5%; $p=0,04$), тогда как для пролактином – гипоплазия яичников (34,4% и 1,1%; $p<0,0001$).

Изменения размеров матки у пациенток с бесплодием и ГПРЛ установлены в 34,3% случаев, в 2,2 раза чаще – при опухолевом генезе (59,2% и 27,0%; $p<0,0001$), и представлены, преимущественно, ее гипоплазией (51,8% и 19,6%; $p<0,0001$), степень выраженности которой была прямо пропорциональна уровню пролактина. Миома матки установлена только в 7,4% случаев с одинаковой частотой у пациенток с различным генезом и уровнем пролактина. Гиперпластические процессы эндометрия имели место в 9,4% случаев, значимо чаще при функциональном генезе ГПРЛ (10,2% и 5,2%; $p=0,03$), и были представлены в основном (69,6%) железисто-фиброзными полипами.

Все пациентки с бесплодием и ГПРЛ получали антипролактиновые препараты (табл. 2), доза и длительность приема которых определялись индивидуально, с учетом исходного уровня пролактина и генеза патологии.

Медикаментозная терапия агонистами дофамина позволила достигнуть состояния нормопролактинемии в 99,3% случаев, отсутствие эффекта в 0,7% случаев было только у пациенток с макроаденомами смешанного генеза и/или быстрорастущими.

Клиническая эффективность применения агонистов дофамина, как первого, так и третьего поколений, у пациенток с ГПРЛ была идентична и не зависела от её генеза. Однако пациенткам с опухолевым генезом ГПРЛ для достижения эффекта требовалась в 3 раза большая доза агониста короткого действия (бромкриптина) и в 2 раза большая доза агониста пролонгированного действия (каберголина), чем пациенткам с функциональным генезом ГПРЛ. Нежелательные явления при

приеме агонистов дофамина наблюдались в 14,3% случаев преимущественно в первые 3 месяца терапии, в 1,8 раз чаще – у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (21,4% и 11,9%; $p=0,008$), что определяется дозой агонистов.

Таблица 2

Медикаментозные препараты, использованные для коррекции гиперпролактинемии у пациенток с бесплодием

Препарат Генез	Бромокриптин n=481	Каберголин n=86	Циклодинон n=40
Первая основная группа (ГПРЛ функционального генеза) n=459 (100%)	372(81,0%)	55 (12,0%)	40 (8,7%)
Вторая основная группа (ГПРЛ опухолевого генеза) n=135 (100%)	109 (80,7%)	31(36,0%)	0

На втором этапе исследования для определения места ГПРЛ в генезе женского бесплодия из анализа исключены 138 (23,2%) пациенток с наличием мужского фактора бесплодия. Анализ результатов коррекции бесплодия у 456 пациенток с ГПРЛ (функциональный генез ГПРЛ – 78,7%, опухолевый – 21,3%) показал, что гиперпролактинемия, как единственная причина ановуляции и бесплодия, имела место только в 39,3% случаев, в 1,5 раза чаще – у пациенток с опухолевым генезом ГПРЛ (35,4% и 53,6%; $p=0,001$).

В 60,7% случаев infertility пациенток с ГПРЛ была мультифакторной. Сочетанная эндокринная патология установлена в 42,5% случаев, в виде субклинического гипотиреоза – в 21,5% случаев, который выявлялся значительно чаще ($p=0,01$) при опухолевом генезе ГПРЛ. Гиперандрогения выявлена в 21,1% случаев, чаще – при функциональном генезе ГПРЛ ($p=0,03$). Сочетание повышения ТТГ и андрогенов выявлено у 20 (4,4%) пациенток с ГПРЛ, вне зависимости от её генеза.

По данным комплексного эндоскопического исследования патологические процессы в малом тазу и полости матки установлены у каждой третьей (36,6%) пациентки с бесплодием и ГПРЛ, значительно чаще ($p=0,01$) у пациенток с функциональным генезом ГПРЛ (39,6% и 25,8%), как и патология эндометрия (15,5% и 29,2%; $p=0,01$), представленная хроническими эндометритами (27,9% и 13,4%; $p=0,002$) и гиперпластическими процессами (12,8% и 3,1%; $p=0,05$).

На фоне терапии только агонистами дофамина беременность наступила в 29,8% случаев. Выявление и коррекция сопутствующих ГПРЛ причин infertility позволила нам повысить процент наступления беременности до 64,5%, т.е. в 2,2 раза. Факторами, ассоциированными с неэффективностью лечения infertility у пациенток с ГПРЛ, были: наличие в анамнезе ВЗМОТ (ОШ=0,4; ДИ-[0,2-0,6]; $p=0,00001$), спаечный процесс в малом тазу (ОШ=0,2; ДИ-[0,1-0,4]; $p<0,0001$), наружный генитальный эндометриоз (ОШ=0,2; ДИ-[0,1-0,6]; $p=0,0001$) по данным лапароскопии и длительность бесплодия более 5 лет (ОШ=0,4; ДИ-[0,2-0,7]; $p=0,001$).

Полученные результаты послужили основанием для своевременного направления 32 (7,0%) пациенток, имеющих негативные предикторы наступления беременности в естественном цикле, в центры ВРТ.

С 2002 по 2012 годы в Сибирском институте репродукции и генетики человека были обследованы и взяты в цикл 2964 супружеские пары. Гиперпролактинемия выявлена в 9,3% случаев (277 пациенток), в 91,0% случаев – функционального генеза, которая сочеталась с трубным фактором в 55,6%, эндометриозом – в 19,1% случаев. У каждой третьей (29,9%) супружеской пары было сочетание нескольких причин infertility. Все пациентки с ГПРЛ ранее получали лечение, в том числе и антипролактиновыми препаратами, направленное на восстановление репродуктивной функции. Каждая вторая пациентка (127-45,8%) уже имела в анамнезе безуспешные попытки ЭКО. При взятии пациенток в цикл стимуляции овуляции все они имели нормальный уровень пролактина.

Частота наступления беременности при использовании методов ВРТ у пациенток с ГПРЛ (32,1%) была сопоставима с таковой ($p=0,1$) у пациенток с чистым трубным бесплодием (39,0%).

На третьем этапе проведен анализ течения и исходов беременностей, наступивших после лечения бесплодия у 357 пациенток с ГПРЛ (основная группа) и у 100 женщин контрольной группы (исходно фертильные).

При первичном анализе исходов беременности у 253 пациенток с ГПРЛ (164 – беременность в естественном цикле, 89 – беременность с помощью методов ВРТ) установлено, что как при наступлении беременности в естественном цикле, так и с помощью методов ВРТ, высока частота ранних репродуктивных потерь (27,4% и 33,7%; $p=0,2$) и преждевременных родов (9,8% и 6,7%; $p=0,4$). Анализ клинических характеристик пациенток в зависимости от исхода наступивших беременностей позволил нам установить факторы риска невынашивания и недонашивания беременности: гипоплазия матки (ОШ 2,3; ДИ-[1,1-4,8]; $p=0,02$); длительность терапии агонистами дофамина менее трёх месяцев (ОШ 2,1; ДИ-[1,08-4,09]; $p=0,03$), гипотиреоз (ОШ 2,0; ДИ-[1,03-3,99]; $p=0,04$), ВЗОМТ в анамнезе (ОШ 2,0; ДИ-[1,05-3,82]; $p=0,04$), хронический эндометрит (ОШ 2,3; ДИ-[1,07-4,9]; $p=0,05$).

На основании полученных результатов нами была разработана программа восстановления фертильности и предгравидарной подготовки, которая апробирована у 104 пациенток (рис. 4).

Беременность планировалась после коррекции всех гормональных и гемостазиологических нарушений, санации экстрагенитальных и генитальных хронических очагов инфекции, после восстановления стойких овуляторных циклов, полноценность которых контролировалась методом УЗИ на 21-23 день цикла с оценкой толщины эндометрия и состояния желтого тела. Отмена агонистов дофамина проводилась по факту наступления беременности.

При сравнении течения беременности и родов у пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе и исходно фертильных женщин установлено, что кроме высокой частоты репродуктивных потерь, частота прочих осложнений беременности у них идентична. Аномалии родовой деятельности по гипотоническому типу у пациенток с ГПРЛ и бесплодием встречаются одинаково часто (9,4% и 14,7%;

$p=0,1$), а по гипертоническому типу – даже в 2,5 раз реже (8,8% и 22,7%; $p=0,002$), чем в группе исходно фертильных женщин. Роды путем кесарева сечения у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией проводят в 2,4 раза чаще, чем у исходно фертильных женщин (48,8% и 20,0%; $p=0,00001$), чаще в плановом порядке.



Рисунок 4. Схема предгравидарной подготовки пациенток с гиперпролактинемией и бесплодием.

Новорожденные от матерей с бесплодием и ГПРЛ по частоте и характеру аномалий развития ($p=0,1$) и по средним антропометрическим характеристикам идентичны таковым от фертильно здоровых матерей ($p=0,4$ и $p=0,2$), но маловесность при рождении у них встречается в 3,6 раз чаще (11,6% и 3,2%; $p=0,01$), а симптомы перинатального поражения ЦНС выявляются в 1,5 раза реже (40,7% и 61,0; $p=0,001$), чем у новорожденных фертильно здоровых матерей при идентичной частоте прочих осложнений раннего неонатального периода.

Проведение программы предгестационной подготовки с учетом выявленных факторов риска невынашивания беременности позволило нам увеличить число срочных родов на 29,1% (62,2% и 91,3%; $p=0,00001$) за счет снижения частоты ранних репродуктивных потерь (27,4% и 5,8%; $p=0,00001$) и преждевременных родов (9,8% и 2,9%; $p=0,03$), снизить частоту перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 26,1% (52,4% и 26,3%; $p=0,0001$) и необходимость проведения им второго этапа выхаживания на 18,4% (29,5% и 11,1%; $p=0,007$).

Четвертый этап исследования – оценка отдаленных результатов лечения ГПРЛ и бесплодия у 92 пациенток (65,2% функциональный генез ГПРЛ, 34,8% – опухолевый). За 8 лет наблюдения рецидив ГПРЛ произошел у 55 (59,8%) пациенток, значимо чаще при её опухолевом генезе (43,3% и 90,6%; $p=0,00001$), в 85,4% случаев – в первые три года после прекращения лактации (рис. 5). При контрольном МРТ у трёх пациенток с исходно функциональной ГПРЛ при рецидиве выявлены микроаденомы. У 6 (6,5%) пациенток с микроаденомами рецидив ГПРЛ и рост аденом произошел во время лактации.

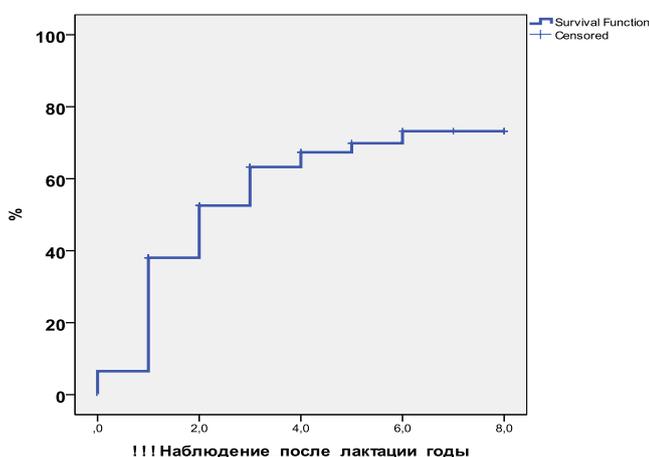


Рисунок 5. Кривая Каплана-Майера, отражающая динамику рецидивов ГПРЛ у пациенток после прекращения лактации.

Наиболее значимым фактором риска рецидива ГПРЛ был её опухолевый генез ($p<0,0001$; ОШ=12,6; ДИ95% [3,4-46,1]). Уже в течение первого года после прекращения лактации рецидивы зарегистрированы у каждой второй пациентки с аденомами гипофиза. Пропорциональный риск рецидива при наличии аденомы гипофиза составил: HR 2,5 (1,5; 4,3) $p=0,001$. При функциональном генезе ГПРЛ пациенток с рецидивом ГПРЛ было в 2 раза меньше (Chi-Square=17,3; $p<0,001$) (рис. 6).

Дополнительными факторами риска рецидива ГПРЛ после родов у пациенток как с опухолевым, так и с функциональным генезом ГПРЛ являются наличие галактореи до родов ($p=0,001$; ОШ=4,7; ДИ95% [1,8-12,2]) и роды через естественные родовые пути ($p=0,02$; ОШ=2,9; ДИ95% [1,2-6,9]).

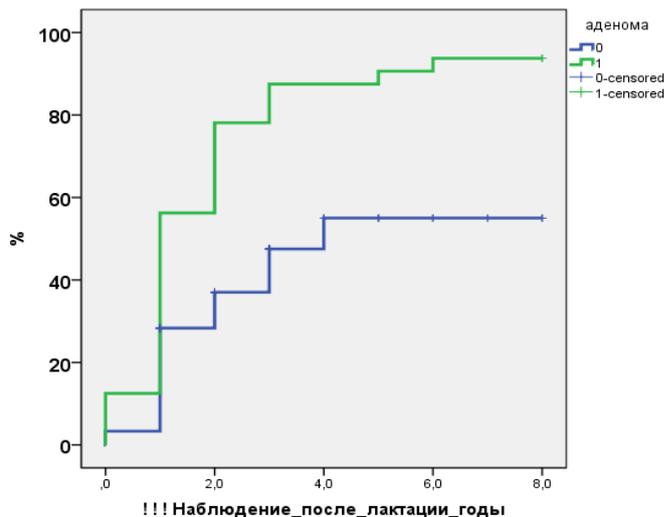


Рисунок 6. Кривые Каплана-Майера, отражающие частоту и динамику рецидива ГПРЛ после родов и периода лактации у пациенток с опухолевым и неопухолевым генезом ГПРЛ

На пятом этапе исследования проведена сравнительная оценка физического и соматического здоровья 50 детей, рожденных матерями после лечения ГПРЛ (основная группа), и 47 детей от фертильных матерей (контрольная группа). Установлено, что физическое развитие детей двух сравниваемых групп в период до 7 лет жизни идентично. Частота выявления соматической патологии у детей сравниваемых групп в первые три года жизни не различалась. С пятилетнего возраста у детей, рожденных матерями после успешного лечения ГПРЛ и бесплодия, в отличие от детей от фертильно здоровых женщин, прогрессивно увеличивалась к школьному возрасту патология опорно-двигательного аппарата (66,0% и 36,2%; $p < 0,001$) и эндокринной системы (16,0% и 0%; $p < 0,001$), но снижалась частота нарушений со стороны ЦНС (32,0% и 54,4%; $p < 0,05$).

Девушки, рожденные матерями после коррекции гиперпролактинемии агонистами дофамина ($n=25$), имея перинатальный анамнез, идентичный таковому дочерей исходно фертильных женщин ($n=25$), к 15 годам жизни значительно чаще были отягощены заболеваниями ЛОР-органов и органов дыхания (80,0% и 52,0%; $p=0,03$), они значительно чаще имели фенотипические и висцеральные проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (52,0% – 20,0%; $p=0,01$). Течение пубертатного периода у них характеризовалось более ранним появлением телархе ($10,2 \pm 0,6$ и $11,9 \pm 0,6$; $p=0,01$) и менархе ($12,3 \pm 1,3$ и $13,5 \pm 0,9$; $p=0,03$), а также высокой частотой первичного гипоменструального синдрома (40,0% и 12,0%; $p=0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с бесплодием и гиперпролактинемией, по сравнению с фертильными женщинами, значительно чаще: а) имеют родителей с заболеваниями эндокринной (50,6% и 25,0%; $p < 0,0001$) и сосудистой (70,0% и 48,0%; $p < 0,0001$) систем; б) родились с низкой массой тела (34,8% и 14,1%; $p=0,001$) и в состоянии

асфиксии (14,3% и 2,8%; $p=0,01$); в) имеют высшее образование (96,0% и 66,0%; $p<0,0001$) и заняты интеллектуальным трудом (82,0% и 38,0%; $p<0,0001$); г) отягощены сочетанными формами эндокринопатий (35,4% и 19,0%; $p=0,001$) и гинекологическими заболеваниями (77,6% и 47,0%; $p<0,0001$), преимущественно за счёт воспалительных заболеваний органов малого таза (48,6% и 17,0%; $p<0,00001$). Они страдают гипоменструальным синдромом (63,3%), галактореей (49,8%), головными болями (19,9%) и депрессией (14,3%), частота выявления которых имеет прямую зависимость от уровня пролактина, а также увеличением индекса массы тела (21,4%) и гирсутизмом (8,8%), не связанными с уровнем пролактина.

2. Гиперпролактинемия у инфертильных пациенток варьирует в пределах от 600 мМЕ/л до 8800 мМЕ/л, у каждой второй (54,0%) не превышая уровня 1000 мМЕ/л, имеет в 77,3% случаев функциональный и в 22,7% случаев – опухолевый генез. У каждой пятой (22,2%) – сочетается с неопухолевыми изменениями в структурах головного мозга, значимо чаще при опухолевом генезе (13,9% и 50,4%; $p<0,0001$), и у каждой третьей (33,7%), значимо чаще при функциональном генезе (37,0% и 22,2%; $p=0,001$), сочетается с прочими эндокринопатиями (гипотиреозом в 17,6%, гиперандрогенией в 20,2%). Средние уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и кортизола у пациенток с гиперпролактинемией, вне зависимости от её генеза и сочетаний с другими эндокринопатиями, соответствуют нормативам, при наличии значимо более высоких средних уровней кортизола у пациенток с микроаденомами, чем с макроаденомами ($627\pm 94,1$ нмоль/л и $235\pm 93,3$ нмоль/л; $p=0,04$).

3. Изменения объема и/или структуры щитовидной железы у пациенток с гиперпролактинемией выявляются в 43,6% случаев, как правило, в виде ее тиромегалии (95,6%) и/или диффузных изменений (91,9%), значимо чаще – при опухолевом генезе (51,1% и 40,7%; $p=0,03$), тогда как частота гипотиреоза (15,5% и 18,3%; $p=0,6$) и аутоиммунного тиреоидита (5,9% и 6,5%; $p=0,6$) не зависит от генеза гиперпролактинемии.

4. Частота изменений в яичниках, ассоциированных с ановуляцией, у инфертильных пациенток с гиперпролактинемией не зависит от ее генеза (22,9% и 19,2%, $p=0,3$), но при функциональной гиперпролактинемии значимо чаще преобладает поликистозная трансформация (59,0% и 37,5%; $p<0,001$), тогда как при опухолевом генезе – атрофические процессы (1,1% и 34,4%; $p<0,00001$). Гипоплазия матки выявляется у пациенток с гиперпролактинемией в трети случаев, значимо преобладая при её опухолевом генезе (19,6% и 51,8%; $p<0,00001$), тогда как гиперпластические процессы в эндометрии выявляются значимо чаще при её функциональном генезе (10,2% и 5,2%; $p=0,03$) и представлены преимущественно (70%) фиброзно-железистыми полипами на фоне хронического эндометрита. Структурные изменения в молочных железах у инфертильных пациенток с гиперпролактинемией значимо чаще выявляются при опухолевом генезе (17,6% и 59,2%; $p<0,00001$), представлены преимущественно диффузными изменениями с преобладанием фиброзного компонента (21,5% и 11,6%; $p=0,003$) и фиброзно-жировой инволюцией (28,8% и 0,4%; $p<0,0001$), при минимальной доле узловых форм (5,2% и 3,7%; $p=0,6$).

5. Гиперпролактинемия у инфертильных пациенток, как единственная причина ановуляции, имеет место в 39,3% случаев, значимо чаще – при опухолевом генезе патологии (53,6% и 35,4%; $p < 0,001$), и сочетается в 60,7% случаев с прочими причинами: характерным для микроаденом гипотиреозом (18,9% и 30,9% $p = 0,01$), а также преобладающими при функциональном генезе гиперандрогенией (23,1% и 13,4%; $p = 0,03$), трубным (25,1% и 5,1% $p < 0,0001$) и маточным (29,2% и 15,5%; $p = 0,01$) факторами.

6. Агонисты дофамина нормализуют уровень пролактина в 99,3% случаев, что приводит к наступлению беременности менее, чем в трети случаев (29,8%). Дополнительное устранение выявленных эндокринных нарушений и морфологических изменений в органах малого таза у инфертильных пациенток позволяет повысить частоту наступления беременности в 2,2 раза (64,5%). Прогностически неблагоприятными факторами наступления беременности в естественном цикле у пациенток с гиперпролактинемией являются спаечный процесс в малом тазу, наружный генитальный эндометриоз, длительность бесплодия более 5 лет.

7. Беременности у пациенток с гиперпролактинемией, наступившие, как в естественном цикле, так и в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, завершаются репродуктивными потерями (27,4% и 33,7%; $p = 0,2$) и преждевременными родами (9,8% и 6,7%; $p = 0,4$), а доношенные новорожденные рождаются гипотрофичными (11,6% и 3,2%; $p = 0,01$). Проведение предгравидарной подготовки у пациенток с гиперпролактинемией с учетом установленных факторов риска репродуктивных потерь (гипоплазия матки, длительность терапии агонистами дофамина менее трёх месяцев, гипотиреоз, воспалительные заболевания органов малого таза, хронический эндометрит) позволяет значимо увеличить число срочных родов (62,2% и 91,3%; $p = 0,00001$) и снизить частоту перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных (52,4% и 26,3%; $p = 0,0001$), а также необходимость проведения им второго этапа выхаживания (29,5% и 11,1%; $p = 0,007$).

8. У пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией в анамнезе рецидив гиперпролактинемии после родов имеет место в 59,8% случаев, значимо чаще – при ее опухолевом генезе (90,6% и 43,3%; $p < 0,0001$), в 85,4% случаев – в первые три года после прекращения лактации. Факторами риска рецидива гиперпролактинемии после родов у пациенток, как с опухолевым, так и с функциональным генезом патологии, являются наличие галактореи до родов и роды через естественные родовые пути.

9. Соматическое здоровье детей, рожденных матерями после лечения гиперпролактинемии, значимо чаще, чем у детей, рожденных фертильными женщинами, отягощено нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата (66,0% и 36,2%; $p < 0,001$) и эндокринными дисфункциями (16,0% и 0%; $p < 0,001$), а течение пубертатного периода у девочек характеризуется более ранним появлением телархе ($p = 0,01$) и менархе ($p = 0,03$) при высокой частоте первичного гипоменструального синдрома (40,0% и 12,0%; $p = 0,05$) к 15 годам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Группой риска по развитию гиперпролактинемии являются пациентки, имеющие: наследственную отягощенность заболеваниями эндокринной и сосудистой систем; родившиеся с низкой массой тела и в состоянии асфиксии; с высоким уровнем образования и занимающиеся интеллектуальным трудом; имеющие эндокринную патологию, воспалительные заболевания малого таза, репродуктивные потери в анамнезе; страдающие головными болями и склонные к депрессиям.

2. При определении повышенного уровня пролактина необходимы: а) проведение МРТ головного мозга и гипофиза, с последующим контролем при аденомах гипофиза раз в год; б) гормонограмма (ТТГ, Т4св, антитела к ТПО, общий тестостерон, ДГЭАС и кортизол); в) оценить состояние щитовидной и молочных желез, матки и яичников методом УЗИ; г) гистероскопия и лапароскопия по показаниям.

3. При выявлении у инфертильной пациентки гиперпролактинемии необходимо до её коррекции установить сопутствующие гиперпролактинемии причины инфертильности (гипотиреоз, гиперандрогения, ВЗОМТ, эндометриоз, патологию полости матки). После их устранения проводить коррекцию агонистами дофамина ГПРЛ не менее трёх месяцев.

4. При выявлении у пациенток с ГПРЛ спаечного процесса в малом тазу, наружного генитального эндометриоза и длительности заболевания более 5 лет своевременно применить вспомогательные репродуктивные технологии.

5. С целью снижения частоты репродуктивных потерь пациенткам с бесплодием и гиперпролактинемией показана предгравидарная подготовка, программа которой составляется индивидуально, с учетом выявленных у конкретной пациентки факторов риска невынашивания беременности (гипоплазия матки, гипотиреоз, хронический эндометрит).

6. Пациентки с опухолевым генезом гиперпролактинемии, имеющие до родов галакторею и/или родившие через естественные родовые пути, составляют группу риска по рецидиву гиперпролактинемии и должны состоять на диспансерном учете не менее трех лет.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фадеева, Н. И. Факторы риска репродуктивных потерь и их коррекция у женщин с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская, Е. А. Рудакова // **Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.** – 1999. – № 2. – С. 69-71.
2. Некоторые показатели иммунного статуса у женщин с гиперпролактинемией и бесплодием, не поддающимся коррекции / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская, О.А. Ковешникова, Е. В. Селиванов // *International journal on immunorehabilitation.* – Тезисы VI Международного конгресса по иммунореабилитации в медицине. – Эйлат (Израиль). – 2000. – С. 70.

3. Сецернирующие молочные железы и галакторея / С. М. Шихман, С. Д. Яворская, Т. Л. Гонопольская, Л. А. Титова, О. Г. Григорук – Барнаул: 2001. – 126 с.
4. Дударева, Ю. А. Состояние молочных желез у женщин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза / Ю.А. Дударева, С.Д. Яворская // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2001. – № 2. – С.21.
5. Фадеева, Н.И. Особенности некоторых показателей иммунитета у женщин с бесплодием неясного генеза / Н.И. Фадеева, О.А. Ковешникова, С. Д. Яворская // International journal on immunorehabilitation. – Материалы VII Международного конгресса по иммунореабилитации. – Нью-Йорк (США). – 2001. – С.111.
6. Яворская, С. Д. Дополнительные причины бесплодия у женщин с гиперпролактинемией / С.Д. Яворская, Н.И. Фадеева // Материалы Международного Конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». – Москва, 2003. – С.60.
7. Особенности течения беременности и родов у женщин с гиперпролактинемией после лечения бесплодия / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, Е. В. Лучникова, О. В. Ремнева, Е. Г. Иванов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Медицинские технологии в охране репродуктивного здоровья женщины». – Екатеринбург, 2003. – С.191-192.
8. Яворская, С. Д. Структура и частота эндокринных нарушений у женщин с гиперпролактинемией / С. Д. Яворская // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Медицина и образование в XXI веке». – Новосибирск, 2004. – С.167-168.
9. Яворская, С. Д. Гиперпролактинемия и ее роль в репродуктивной функции женщины / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // **Сибирский медицинский журнал**. – 2004. – Т. 19, № 5. – С.109-110.
10. Яворская, С. Д. Исходы лечения бесплодия у женщин с гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // **Проблемы репродукции**. – 2004. – № 5. – С.97-98.
11. Яворская, С. Д. Состояние яичников, матки и молочных желез у женщин с бесплодием в браке и гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, Е. Г. Иванов // Материалы международной российско-американской научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны материнства и детства». – Тула, 2004. – С.222-223.
12. Яворская, С. Д. Состояние новорожденных у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией в анамнезе / С. Д. Яворская // Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя». – Москва, 2004. – С.596-597.
13. Яворская, С.Д. Роль МРТ в диагностике микроаденом гипофиза/С.Д. Яворская // Материалы IV Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине. – Тула, 2005. – С.181.
14. Яворская, С. Д. Прегравидарная подготовка женщин с бесплодием и гиперпролактинемией / С.Д. Яворская, Г.И. Хетагурова // Материалы III

- юбилейной научно-практической конференции «Современные проблемы восстановительной медицины и курортологии». – Барнаул, 2005. – С.252-254.
15. Яворская, С. Д. Эхография органов малого таза и молочных желез у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией в анамнезе / С. Д. Яворская // *Материалы III съезда врачей ультразвуковой диагностики Сибири.* - Барнаул, 2005. – С.10.
 16. Яворская, С. Д. Состояние репродуктивной системы у пациенток с гиперпролактинемией после успешного лечения бесплодия / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, Е. Г. Иванов // *Мать и Дитя в Кузбассе.* – 2005. – Спецвыпуск № 1. – С.188-190.
 17. Яворская, С. Д. Гиперпролактинемия. Отдаленные результаты успешного лечения бесплодия и родов / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // *Материалы VII Российского Форума «Мать и Дитя».* – Москва, 2005. – С.549-550.
 18. Яворская, С. Д. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с бесплодием и гиперпролактинемией / С.Д.Яворская, Н.И.Фадеева // *Медицина в Кузбассе.* – 2006. – Спецвыпуск № 1. – С.64-65.
 19. Фадеева, Н. И. ЭКО и гиперпролактинемия / Н. И. Фадеева, В. В. Востриков, С.Д. Яворская // *Материалы II регионального научного форума «Мать и Дитя».* - Сочи, 2008. – С.223.
 20. Эффективность проведения экстракорпорального оплодотворения у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и гиперпролактинемией / Н. И. Фадеева, В. В. Востриков, С. Д. Яворская, А. Ю. Высоцкий // **Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук.** - Новосибирск, 2008. – С.98-100.
 21. Яворская, С. Д. Гиперпролактинемия и беременность: как избежать потерь / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, О. В. Батырева // *Материалы III регионального научного форума «Мать и Дитя».* – Москва, 2009. – С.329-330.
 22. Яворская, С. Д. Функциональная гиперпролактинемия: клинко-гормональный профиль / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя»* - Москва, 2009. – 453-454.
 23. Дискутабельные вопросы диспансеризации беременных / О. В. Ремнева, С. Д. Яворская, Е. В. Лучникова, Н. И. Фадеева // *Медицина в Кузбассе.* – 2009. Спецвыпуск № 4. – С.77-79.
 24. Яворская, С. Д. Соматическое здоровье детей, рожденных у матерей от индуцированной бромкриптином беременности / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // **Вестник НГУ.**– 2009. – № 2. – С.101-103.
 25. Яворская, С. Д. Особенности репродуктивного здоровья у пациенток с гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, Н. С. Жилина // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2010. – Спецвыпуск № 1. – С. 196-198.
 26. Возможности фармакологической коррекции гиперпролактинемии / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, В. М. Нагайцев, Е. В. Лучникова // *Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».* – Москва, 2010. – С.284-285.
 27. Фадеева, Н. И. Плацентарная недостаточность: профилактика, диагностика, подходы к родоразрешению, перинатальные исходы / Н. И. Фадеева, О. В.

- Ремнева, С. Д. Яворская – Барнаул: Изд-во «ВН - Добрый День», 2011. – 120 с.
28. Жилина, Н. С. Галакторея при нормальном пролактине: норма или патология? / Н. С. Жилина, С. Д. Яворская // **Вестник РГМУ.** – 2011. – № 2. – С.68-70.
29. Клинико-гормональные взаимоотношения у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, В. М. Нагайцев, В. В. Востриков // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2011. – № 1(44) – С.346-350.
30. Фитотерапия в прегравидарной подготовке у пациенток с нарушениями репродуктивной функции / Н. И. Фадеева, Т. А. Болгова, О. В. Ремнева, С. Д. Яворская // **Вестник НГУ.** – 2011. – № 2. – С.58-61.
31. Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита / Н. И. Фадеева, О. В. Ремнева, С. Д. Яворская, Т. И. Горбачева // **Известия высших учебных заведений Поволжский регион. Медицинские науки.** – 2011. – № 2(18). – С.135-142.
32. Клинико-гормональный портрет пациенток с бесплодием и нормопролактинемической галактореей / С. Д. Яворская, Н. С. Жилина, В. М. Нагайцев, В. В. Востриков // **Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы репродукции: от планирования беременности до вспомогательных репродуктивных технологий».** – Томск, 2011. – С.23-28.
33. Яворская, С. Д. Беременность высокого риска. Что может «Д» учесть? / С. Д. Яворская, О. В. Ремнева, Е. В. Лучникова // **Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов.** – Минск, 2011. – С.188-192.
34. Heparin prophylaxis of placental insufficiency at pregnant women with the thrombophilia / A. Momot, N. Fadeeva, T. Agarkova, O. Remneva, S. Yavorskaya, X. Antyufeeveva // **The 16th Internatijnal Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM 2011), Munich, 2011.** – P 22.
35. Клинико-лучевые и лабораторные аспекты синдрома гиперпролактинемии центрального и периферического генеза / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева, В. М. Нагайцев, В. В. Востриков // **Мать и Дитя в Кузбассе.** – 2012. – Спецвыпуск № 1. – С.136-142.
36. Натуропатические средства в коррекции дисбиоза влагалища у беременных / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская, М. Н. Медведева, О. В. Ремнева // **Материалы VII Международной медико-практической конференции « Медицина и технология: шаг в будущее-2012».** – Прага, 2012. – С.9-11.
37. Фитопрепараты Алтая в коррекции биоценоза влагалища на прегравидарном этапе и накануне родоразрешения / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская, О. В. Ремнева, М. Н. Медведева // **Вестник РУДН. Серия: Медицина.** – 2012. – № 5. – С.136-141.
38. Яворская, С. Д. Здоровье детей дошкольного возраста, рожденных от матерей с бесплодием, ассоциированным с синдромом гиперпролактинемии / С. Д. Яворская, Е. В. Макарова, М. Н. Медведева // **Проблемы клинической медицины.** – 2012. – № 3-4(25). – С.87-89.

39. Фитокомплекс «Малавит-Она», как буфер на пути воспалительных и пролиферативных заболеваний женской половой сферы / С. Д. Яворская, Е. В. Макарова, О. В. Ремнева, И. М. Данилова, М. И. Модель // Современные диагностические и лечебные технологии: сборник научно-практических работ, посвященный 20-летию Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр Алтайского края». – Барнаул, 2013. – С. 522-524.
40. Яворская, С. Д. Молочные железы и гиперпролактинемия / С. Д. Яворская // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы маммологии». – Барнаул, 2013. – С.48-52.
41. Яворская, С. Д. Отдаленные результаты лечения бесплодия, ассоциированного с синдромом гиперпролактинемии. Прогноз на будущее / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2013. – № 2(53). – С.27-30.
42. Яворская, С. Д. Оценка эффективности методов ВРТ у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией / С. Д. Яворская, В. В. Востриков, В. М. Нагайцев // **Вестник НГУ**. – 2013. – Т.11, №1. – С.171-175.
43. Яворская, С. Д. Место фитотерапии в лечении пациенток с гиперпролактинемией / С. Д. Яворская // **Гинекология**. – 2013. – Т.15, №4. – С. 28-30.
44. Яворская, С. Д. Синдром гиперпролактинемии в практике гинеколога / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // Материалы Международного конгресса «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине». – **Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина**. – 2013. – Т.11, № 1. – С.175.
45. Фадеева, Н. И. Роль предгравидарной подготовки в снижении репродуктивных потерь у пациенток с гиперпролактинемией / Н. И. Фадеева, С. Д. Яворская // **Вестник РУДН. Серия: Медицина**. – 2013. – № 5 – С. 114-119.
46. Яворская, С. Д. Бесплодие и гиперпролактинемия у матери – здоровье ребенка в период детства и пубертата / С. Д. Яворская, Н. И. Фадеева // **Мать и Дитя в Кузбассе**. – 2014. – № 2. – С.96-100.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АМГ – антимюллеров гормон
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ГА – гиперандрогения
ГПРЛ – гиперпролактинемия
ДИ – доверительный интервал
ДЭГАС – дигидроэпиандростерон-сульфат
ИРИ – иммунорегуляторный индекс
ИФА – иммуноферментный анализ

КТГ – кардиотокография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
МЛС – манипуляционная лапароскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
ПЛ – пролактин
ППЦНС – перинатальные поражения центральной нервной системы
РФ – Российская Федерация
РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система