



DOI: 10.31550/2712-8598-2025-2-3-ZhZiR

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ

О.Д. Тигина✉, О.В. Пачулия, О.Н. Беспалова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме

Цель обзора. Проанализировать современные представления о функциональной роли пролактина при физиологических процессах, а также значимости гиперпролактинемии и макропролактинемии в патогенезе репродуктивных неудач.

Основные положения. Широкое изучение влияния гиперпролактинемии на репродуктивное здоровье женщин позволило сформировать внушительную доказательную базу, подтверждающую наличие ее ассоциации с женским бесплодием, что в первую очередь связано с нарушением овуляции. В то же время требуются дополнительные исследования в рамках большого числа дискуссионных вопросов о роли гиперпролактинемии в генезе репродуктивных неудач. В работах последних лет все больше находят подтверждение данные о том, что изменение уровня пролактина негативно влияет не только и не столько на процесс овуляции, сколько на имплантацию эмбриона и его дальнейший рост. Малоизученным и спорным аспектом также остается значение макропролактинемии в структуре гиперпролактинемии как фактора репродуктивных неудач.

Заключение. Полученные данные о влиянии уровня пролактина на имплантацию эмбриона открывают новые возможности для прогнозирования и преодоления репродуктивных потерь. Значимость макропролактина как предиктора невынашивания беременности является дискуссионным вопросом и требует проведения дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова: пролактин, гиперпролактинемия, макропролактинемия, макропролактин, репродуктивные неудачи.

Для цитирования

Тигина О.Д., Пачулия О.В., Беспалова О.Н. Гиперпролактинемия как предиктор репродуктивных неудач. *Женское здоровье и репродукция*. 2025. № 2 (67). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-2-3-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/giperprolaktinemiya-kak-prediktor-reproduktivnyh-neudach/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Тигина Оксана Дмитриевна✉ — клинический ординатор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: tiginaoxana@gmail.com

Пачулия Ольга Владимировна — к. м. н., ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 1204-3160

Беспалова Олеся Николаевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 4732-8089

HYPERPROLACTINEMIA AS A PREDICTOR OF REPRODUCTIVE FAILURE

O.D. Tigina✉, O.V. Pachulia, O.N. Bespalova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; 3 Mendeleev Line, St. Petersburg, Russian Federation 199034

Abstract

Aim. To analyze current literature data on the functional role of prolactin in physiological processes, as well as the significance of hyperprolactinemia and macroprolactinemia in the pathogenesis of reproductive failures.

Key points. Extensive study of the impact of hyperprolactinemia on women's reproductive health has provided a strong evidence base supporting its association with female infertility, which is primarily associated with ovulatory disorders. At the same time, additional research is required within the framework of the large number of debatable issues about the role of hyperprolactinemia in the genesis of reproductive failures that require further study. Recent studies have increasingly confirmed the data that changes in prolactin levels negatively affect not only and not so much the process of ovulation, but also the implantation of the embryo and its further growth. The significance of macroprolactinemia in the structure of hyperprolactinemia as a factor of reproductive failures also remains poorly studied and controversial.

Conclusion. The received data on the influence of prolactin levels on embryo implantation open new possibilities for predicting and overcoming reproductive losses. The significance of macroprolactin as a predictor of pregnancy failure is debatable and requires further multicenter studies.

Keywords: prolactin, hyperprolactinemia, macroprolactinemia, macroprolactin, reproductive failures.

Введение

Репродуктивные неудачи (бесплодие и невынашивание беременности) — это не только серьезная медицинская, но и социальная, экономическая проблема. Снижение частоты репродуктивных неудач, безусловно, будет способствовать повышению рождаемости, что является национальным приоритетом для нашей страны. Поэтому поиск возможных причин и способов преодоления этой проблемы — актуальное направление современных научных исследований^{1,2}.

На сегодняшний день выделяют следующие значимые причины невынашивания и бесплодия: генетические, анатомические, инфекционные, иммунологические и эндокринные. Среди последних к одной из наиболее часто встречающихся причин относят гиперпролактинемия: при обследовании пациенток, обратившихся по поводу бесплодия, она выявляется в 18,9% случаев, а при эндокринных нарушениях менструального цикла и эндокринном бесплодии устанавливается у 40% пациенток [1].

Особое внимание к состоянию гиперпролактинемии прежде всего обусловлено плейотропностью биологических эффектов гормона пролактина в организме женщины — главным образом при реализации репродуктивной функции [1].

В свою очередь, гиперпролактинемия часто сопровождается персистирующим нарушением менструального цикла (олиго- и аменореей), что ассоциировано с эндокринным бесплодием. В то же время исследования последних лет все больше подтверждают факт, что в генезе репродуктивных неудач изменения уровня пролактина в организме женщины могут влиять не только и не столько на процесс овуляции, сколько на имплантацию эмбриона и его дальнейший рост [2].

Кроме того, при изучении гиперпролактинемии как фактора репродуктивных неудач одним из самых малоизученных вопросов остается значение макропролактинемии в структуре гиперпролактинемии. Макропролактин — форма гормона пролактина, которая обладает большими размерами и низкой биологической активностью, что долгое время затрудняло процесс диагностики и оценки его влияния на репродуктивное здоровье [2]. Так, в международной реферативной базе научного цитирования PubMed поиск по ключевому слову «macroprolactinemia» с 1998 по 2024 год определяет 162 научные работы, 64 из которых опубликованы за последние 10 лет. В свою очередь, создание методов дифференциальной диагностики макропролактинемии позволило выявить наличие данной формы пролактина у значительного числа пациенток с гиперпролактинемией, что, возможно,

¹ Всемирная организация здравоохранения. Бесплодие. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (дата обращения: 15.05.2025).

² Всемирная организация здравоохранения. Почему нам так важно говорить о потере ребенка. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/spotlight/why-we-need-to-talk-about-losing-a-baby> (дата обращения 15.05.2025).

имеет непосредственное влияние на реализацию репродуктивной функции [2].

Целью данной работы был анализ современных литературных данных о функциональной роли пролактина при физиологических процессах, а также значимости гиперпролактинемии и макропролактинемии в патогенезе репродуктивных неудач.

Поиск научных источников осуществлялся в отечественных и зарубежных реферативных научных базах (PubMed, Scopus, eLIBRARY.RU) за 2005–2023 годы.

Основные положения

История изучения

На протяжении истории изучения данного вопроса выделялось большое количество разных состояний, ассоциированных с изменением уровня пролактина. Многие из них нам известны под фамилиями авторов: синдром Киари — Фроммеля, или синдром персистирующей галактореи-аменореи у рожавших женщин, молочная сухотка (усиленная лактационная гипотрофия матки), синдром Ахумады — Аргонса — дель Кастильо (синдром эстрогенной недостаточности с галактореей), гиперпролактинемический гипогонадизм [3].

Хотя о наличии гормона, участвующего в синтезе молока, подозревали давно, первое его упоминание относится примерно к 1928 году, когда он был выделен из гипофиза коровы. Отсутствие на тот момент точных методов диагностики позволило дифференцировать гормон и приступить к его изучению только в 1970-х годах, с появлением радиоиммунологических методов, а в 1960-х Pateels и Talwalker совместно с соавторами открыли действие дофамина на секрецию пролактина [4–6]. Позднее установлены более 80 функций пролактина, затрагивающих различные органы-мишени и звенья цепей метаболизма [7].

Исследование пролактина было и остается по сегодняшний день основой для многих научных изысканий. Одним из первопроходцев в изучении данного вопроса в России является академик Г.А. Мельниченко, чья монография «Гиперпролактинемия» дала начало многим последующим работам. В ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» основателями исследований в этом направлении являются В.В. Потин, отразивший свои теории в монографиях, М.И. Ярмолинская, осветившая вопрос лечения гиперпролактинемического состояния в статье «Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике», В.В. Рулев, поднимавший вопрос о роли бета-эндорфина в патогенезе гиперпролактинемической аменореи. Среди других отечественных исследователей — Л.К. Дзеранова, являющаяся одним из авторов федеральных клинических рекомендаций по гиперпролактинемии, Е.Н. Гринева, принявшая участие в формировании проекта «Гиперпролактинемия», и др.

Одним из основных центров по изучению влияния пролактина и связанных с ним патологий на репродуктивное здоровье является ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

в Москве. Среди зарубежных институтов, занимающихся изучением данных проблем, можно выделить National Institutes of Health и Endocrine society в США и King's College London в Великобритании.

Структура и синтез

Пролактин — один из самых древних гормонов в организме человека, он оказывает влияние на формирование эмоциональных связей родителей и детей, работу иммунной системы, процессы метаболизма, синтез половых гормонов, остеогенез и др. [6]. Самые известные его функции — участие в процессе синтеза молока, поддержании репродуктивного здоровья женщины и ее способности к зачатию и вынашиванию ребенка.

По структуре пролактин является спиралевидным одноцепочечным полипептидом, состоящим из 199 аминокислот весом 23 кДа [8, 9]. Основное место синтеза пролактина — это лактотрофные клетки передней доли гипофиза, составляющие 15–25% от всех клеток этой доли [6, 8]. Основой его синтеза служит ген гипофизарного пролактина, находящийся в 6-й хромосоме. Пролактин также может синтезироваться вне гипофиза, в клетках различных тканей, таких как децидуальная оболочка, адипоциты, лимфоциты, эндотелий сосудов, кожа и волосы [9, 10]. В этом случае основой служит ген, обладающий некодирующим экзоном, что удлиняет иРНК синтезируемого полипептида и прививает ему клеточную и тканевую специфичность. Тем не менее обе формы обладают тропностью к одним рецепторам [9].

Синтез аминокислотной последовательности в 277 аминокислот активируется фактором транскрипции POU1F1 (PIT1) (запускающим пролиферацию гормона роста и пролактина) и PROP (участвующим в экспрессии фактора POU1F1). На POU1F1 также влияет присутствие циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), тиретропин-рилизинг гормона (ТРГ), эпидермального фактора роста, вазоактивного интестинального пептида, эстрадиола [8, 10]. Окончательная молекула составляет 199 аминокислот [8]. При посттрансляционном сплайсинге возможно образование фрагментов с разной активностью и сродством к рецептору, например фрагмента 16кДа, обладающего антиангиогенными свойствами и являющегося стимулом к запуску апоптоза [8].

Разнообразие форм

В крови пролактин существует в трех основных формах: моно-, ди- и макропролактина. Преобладающей формой является монопролактин (80–95% от общего количества). Молекулярный вес этой формы относительно небольшой, около 23 кДа, что позволяет ей сохранять максимальную активность. Димерная форма представляет собой гликозилированную мономолекулу пролактина или пару молекул, объединенных вместе, она составляет 5–10% от общего числа. Самой малочисленной является форма макропролактина, представленная мономолекулой, связанной чаще с иммуноглобулином G (реже с А или М), высокогликозилированной моноформой или группой

ковалентно/нековалентно связанных мономолекул. За счет высокой молекулярной массы (более 150 кДа) эта форма гормона признана неспособной выходить за пределы сосудистого русла и считается гормонально неактивной [10, 11]. Однако на сегодняшний день выдвигаются предположения, что макромолекула, состоящая из нескольких соединенных между собой мономеров, способна обладать некоторой биоактивностью [12].

Связь с рецептором и передача сигнала в клетку

Как известно, множественные биологические эффекты гормона в клетке могут реализоваться после его связывания с рецептором на ее поверхности, состоящим из трех доменов: внеклеточного, связывающего лиганд, трансмембранного и внутриклеточного (цитоплазматического), что необходимо для передачи сигнала в ядро клетки. Это происходит при связывании лиганда на поверхности клетки с аутофосфорилированием янус-киназы-2 (JAK2) — цитоплазматического фермента тирозинкиназы, которое путем замены нескольких аминокислот приводит к активации белков STAT (преобразователей сигнала и активаторов транскрипции). В результате образуются гомо- или гетеродимеры, проникающие в ядро и регулирующие экспрессию генов путем связывания с гамма-интерферон-активируемой последовательностью [10].

Регуляция секреции

Многие исследователи сходятся во мнении, что базальный уровень пролактина в крови у женщины — 240 мЕд/л. При этом верхний показатель независимо от пола составляет 400–540 мЕд/л [7], по некоторым данным, — до 700 мЕд/л [4].

Основным регулятором секреции пролактина является дофамин — ингибирующий фактор (нейрогормон), который, связываясь с D2-дофаминовыми рецепторами на лактотрофных клетках, подавляет активность аденилатциклазы и цАМФ-зависимой протеинкиназы А, что снижает синтез пролактина. Дофамин образуется из L-тироксина в нейронах срединного возвышения, разделенных на три субпопуляции по расположению: тубероинфундибулярных (TIDA), туберогипофизических (THDA) и перивентрикулярно-гипофизических (PHDA) [6, 8]. При отсутствии дофамина в лактотрофных клетках наблюдается спонтанное выделение пролактина из-за повышенного тока Ca^{2+} , что подтверждает ингибирующий механизм действия дофамина [5, 8]. Помимо прямого воздействия на лактотрофные клетки, дофамин может влиять на активность тормозных нейронов, взаимодействующих с TIDA, что приводит к увеличению их активности и синтезу дофамина [5].

Реакция на ингибирование пролактина осуществляется через короткую отрицательную обратную связь путем воздействия гормона на рецепторы дофаминэргических нейронов. Возможно существование «длительной», или «медленной», обратной связи, при которой пролактин фосфорилирует тирозингидроксилазу в нейронах, что способствует дополнительному синтезу дофамина [5, 8].

Пока не известно, как пролактин, несмотря на свою молекулярную массу, проникает через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость и оказывает воздействие на нейроны. Выдвигалась теория о частичной проницаемости барьера в участке наличия дофаминовых нейронов, но в ходе эксперимента было доказано, что воздействие гормонов осуществляется не на избранные нейроны, а на весь гипоталамус. На данный момент одна из основных теорий — это существование белков-переносчиков для транспорта пролактина [8].

Помимо дофамина, вторичное ингибирующее действие на синтез пролактина могут оказывать и другие вещества, что было доказано на основании наличия случаев несоответствия между уровнями дофамина и пролактина в крови [8]. Наличие способности ингибировать синтез пролактина предполагается у гамма-аминомасляной кислоты, опиоидов и гистамина, синтез которых отрицательно воздействует на активность дофаминовых нейронов, а также норадреналина, соматостатина и других биологических веществ с пока до конца неизвестными функциями [5, 10].

Основной эффект, осуществляющий регуляцию пролактина, — это ингибирование, так как на сегодняшний день не существует известного нам «пролактин-рилизинг гормона» [8]. Однако в настоящее время выделено несколько «пролактин-рилизинг факторов», которые секретируются в портальную систему гипофиза и непосредственно воздействуют на него для стимуляции секреции пролактина [5, 8].

К «пролактин-рилизинг факторам» пролактин относят TRG, который может индуцировать его секрецию совместно с секрецией тиреотропного гормона, вазоактивный интерстициальный пептид, стимулирующий высвобождение аденилатциклазы, что приводит к выделению и подавлению синтеза пролактина, и серотонин, увеличивающий количество выделяемого пролактина путем активации нейронов, отвечающих за синтез «пролактин-рилизинг факторов» [5, 8]. Стимулирующее воздействие на секрецию пролактина оказывают также эстрогены: путем связывания гормона с собственным бета-рецептором происходит усиление транскрипции и трансляции пролактина, а также ингибирование синтеза дофамина в гипоталамусе и блокада D2-рецепторов на поверхности гипофиза.

Необходимо помнить о возможном повышении уровня пролактина (физиологической гиперпролактинемии) во время стресса и полового акта, после приема некоторых групп лекарственных препаратов: антипсихических и антидепрессантов, прокинетики и противорвотных (за счет ингибирования серотонина), некоторых антигипертензивных (посредством блокады синтеза дофамина), опиоидов, кокаина (в связи со стимулирующим действием на опиоидные рецепторы) [5, 8, 13].

Факторы, влияющие на секрецию

Исследователи сходятся во мнении, что секреция пролактина в кровь происходит согласно циркадным ритмам. Самые низкие его показатели наблюдаются в течение 2–3 часов после сна, а самые

высокие — через 60–90 минут после засыпания ночью [5, 8, 10, 14]. За сутки наблюдается примерно 14 секреторных пиков по 67–76 минут. Секреция пролактина также повышается на 50–100% после приема пищи [8].

У женщин уровень пролактина различается в зависимости от возраста и фазы овуляторного цикла. За счет сохраняющегося действия плацентарного эстрогена у новорожденного он в десятки раз больше, чем у взрослого человека. В связи с усиленным синтезом эстрогена гормон повышается в подростковом возрасте, а во взрослом, пожилом и старческом — снижается (у женщин это наблюдается в течение нескольких лет после наступления менопаузы) [4, 8].

Во время беременности постоянный рост уровня пролактина происходит вплоть до родов, что связано с гиперплазией лактотрофных клеток под влиянием повышения эстрогенов в крови. Физиологическая гиперпролактинемия сохраняется после родов при наличии грудного вскармливания с пиками пролактина в моменты кормления в ответ на стимуляцию сосков. После прекращения кормления в течение нескольких месяцев происходит постепенное снижение концентрации пролактина [8].

Роль в репродуктивной функции и ее нарушениях

В последние годы стали подробно изучаться биологические эффекты гормона пролактина. Было установлено, что его биологическая активность определяется не только концентрацией, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [4]. Как известно, пролактин обладает большим количеством биологических действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности. Однако, в отличие от них, он не ограничивается регуляцией одной функции, а оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все ткани и системы организма. С учетом разнообразного физиологического воздействия пролактина было предложено переименовать его в «версатилин» (англ. versalite — многосторонний). Но основным свойством пролактина все же является его воздействие на органы репродуктивной системы [4].

Функции гипофизарной формы гормона

Влияние гипофизарного пролактина на секрецию гонадотропинов и овуляторный цикл может лежать в основе невынашивания при гиперпролактинемии. При отсутствии патологии пролактин блокирует рецепторы к фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормонам, тем самым нарушая обратное влияние гонадотропных гормонов на синтез эстрогена. Вторично происходит снижение гонадотропин-рилизинг-гормона, что приводит к изменению синтеза фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, нарушению овуляции [7]. В ходе эксперимента под воздействием агонистов дофамина (бромкриптина) на пролактин с целью снижения его уровня в крови наблюдалось повышение концентрации

эстрадиола в позднюю фолликулярную фазу и снижение уровня прогестерона в лютеиновую фазу овариального цикла при отсутствии изменения содержания гонадотропинов.

Влияние пролактина на гормоны яичников неоднозначно: в условиях, когда гормон находится в пределах референсных значений, он стимулирует активность 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы, увеличивая синтез прогестерона в желтом теле. Однако при высоком уровне пролактина подавляется экспрессия ароматазы в гранулезных клетках и уменьшается синтез прогестерона и эстрадиола в яичниках. Лечение гиперпролактинемии приводило к увеличению синтеза прогестерона в лютеиновой фазе [8].

Еще одной важной особенностью пролактина считается подавление действия интерлейкинов и 20-альфа-гидроксистероидной дегидрогеназы, направленного на катаболизм прогестеронов до неактивной формы. Именно этот эффект совместно с регуляцией активности интерлейкина-6 лежит в основе предполагаемой способности пролактина поддерживать стабильно высокий уровень прогестерона, необходимый для развития нормальной беременности [9].

В ходе эксперимента на крысах было также доказано ингибирующее влияние пролактина на экспрессию ксипептина-1 — гормона, увеличивающего активность гипоталамуса и влияющего положительно на выделение гонадолиберина [8].

Функции внегипофизарной формы гормона

Один из активно изучаемых на сегодняшний день эффектов гормона реализуется через внегипофизарный, а именно плацентарный, пролактин, основная часть которого синтезируется децидуальными клетками [15]. Синтез и выделение пролактина в амниотическую жидкость происходит под влиянием прогестерона, эстрогенов, релаксина, инсулина и инсулиноподобного фактора роста [8].

Количество выделяемого пролактина может служить маркером процесса децидуализации за счет различного распределения рецепторов к пролактину на разных этапах [9]. Кроме того, концентрации синтезируемого во время беременности гормона и его пики у матери и плода неодинаковы: у матери его уровень увеличивается с 6–8-й недели беременности и до самого срока родов, в системе кровообращения плода нарастание пролактина происходит с 10 недель гестации, дальше следует плато с последующим резким «скачком» в 30 недель и до срока родов. Пик синтеза пролактина в амниотическую жидкость приходится на 12–20-ю недели гестации, после этого наступает постепенный спад.

Среди основных функций децидуального пролактина стоит также выделить стимуляцию роста трофобласта и регуляцию ангиогенеза со снижением сократительной способности миометрия [15].

Синтез пролактина вне гипофиза происходит и в стромальных клетках эндометрия вследствие их глубокого изменения в лютеиновую фазу овариального цикла вне зависимости от наступления беременности. Этот процесс лежит в основе

корректно протекающей имплантации эмбриона с дальнейшим его развитием. В то же время слишком позднее или раннее выделение гормона может приводить к нарушению взаимодействия эмбрион — эндометрий и, соответственно, к невынашиванию [16, 17]. Результаты морфологических исследований демонстрируют, что синтез пролактина выявляется в эндометрии примерно с 18-го дня менструального цикла, в то время как взаимодействие оплодотворенной яйцеклетки с оболочками матки обычно протекает с 20-го по 24-й день. Появление пролактина в позднюю лютеиновую фазу (начиная с 24–25-го дня) в ходе исследования чаще всего было ранним прогностическим признаком дальнейшего невынашивания беременности ввиду «запаздывающей» подготовки эндометрия при взаимодействии с эмбрионом [17].

В ходе исследования К. Езое и соавт. (2021) было выявлено значительное повышение рецепторов к пролактину, вырабатываемому эмбрионом на стадии морулы и бластулы, по сравнению с более ранними этапами дифференцировки. Содержание самого пролактина было выше в половых гаметках до оплодотворения. Авторы пришли к выводу о наличии непосредственной зависимости между временем, необходимым эмбриону для развития до стадии бластулы и ее размеров, и уровнем рецепторов к пролактину. Дальнейшие эксперименты показали, что добавление пролактина в питательную среду эмбрионов не увеличивало их скорость развития или качество, но способствовало более быстрому росту и миграции трофобласта путем активации белков ERM в чашках с фиброкинетиком. Данные белки участвуют в регуляции локальной адгезии и инвазии эмбриона, активации сигнальных и каркасных белков в бластоцистах с образованием цитоскелета, что было доказано в сравнительном эксперименте с AZD1480 (ингибитором JAK2) [16].

Макропролактинемия

Макропролактинемия — это частный случай гиперпролактинемии, характеризующийся преобладанием процентного содержания макропролактина во внутрисосудистом русле и чаще всего протекающий с незначительными клиническими симптомами или без них. Макропролактинемия может являться хроническим состоянием. Впервые термин был применен в 1985 году [2, 18].

Уровень пролактина при макропролактинемии колеблется между 2000 и 11326 мЕд/л, среднее число — 2752 мЕд/л [19].

На данный момент нет единого подхода к диагностике и лечению феномена макропролактинемии. В российском проекте клинических рекомендаций по гиперпролактинемии (2023) критерий для постановки этого диагноза — двукратный зафиксированный подъем уровня гормона в крови более 700 мЕд/л. Причиной же для направления пациентки на исследование уровня макропролактина является асимптоматическое течение гиперпролактинемии или повышение уровня пролактина в сыворотке крови более 1500–2000 мМЕ/л [20]. Количество случаев макропролактинемии при

гиперпролактинемии — от 4–15 до 35–56%, но в среднем составляет 10–25% [8–10, 12, 17, 18]. Для сравнения: в практическом руководстве международного общества эндокринологов считается достаточным однократное повышение уровня гормонов (при верхней границе от 25 нг/мл = 530 мМЕ/л) (1 нг/мл = 21,2 мМЕ/л) [21].

По статистике, на сегодняшний день нет точных данных о различиях в частоте встречаемости макропролактинемии у лиц мужского и женского пола [22], хотя ранее предполагалось, что у женщин она обнаруживается в 10 раз чаще (0,02 к 0,2%). Наличие макропролактинемии может также наблюдаться во время беременности (макрокомплексы были обнаружены в крови из пуповины плода, что указывает на возможность передачи макропролактина вертикально) [11].

Кроме того, нет точных данных о встречаемости феномена в разных возрастных группах, хотя некоторые исследователи предполагают, что частота макропролактинемии увеличивается с возрастом (указывается средний возраст $30,61 \pm 6,6$ года) [19, 22].

Патогенез возникновения макропролактинемии

Патогенез появления антител к пролактину до сих пор не изучен. Среди возможных причин — влияние факторов окружающей среды, усиливающих иммунный ответ, и аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся синтезом большого количества «свободных» иммуноглобулинов. Особое внимание уделяют роли матриксной металлопротеиназы-3, появление которой при ревматоидном артрите коррелирует с повышением уровня пролактина, так как в процессе его расщепления происходит образование новых эпитопов, тропных к собственным антителам [23, 24].

Кроме того, анализируя отдельные клинические случаи, ученые предположили, что погрешность в оценке уровня антител к пролактину возможна при наличии в организме человека антител к белкам животного происхождения (после вакцинаций, при длительном общении с животными). Данные белки могут также передаваться от матери плоду через плаценту или через пораженную стенку кишечника при некоторых заболеваниях (например, целиакии) [25].

Другой причиной является повышение тропности молекулы гипофизарного пролактина к антителам за счет некорректного фосфорилирования. Данный механизм до сих пор точно не определен [2, 24]. Положительная корреляция между уровнем свободного пролактина и антителами к нему доказывает, что антитела также могут быть причиной гиперпролактинемии [23, 26].

Дифференциальная диагностика гипер- и макропролактина

Считается, что вследствие своих размеров молекула пролактина не способна покидать сосудистое русло и воздействовать на рецепторы, т. е. является биологически неактивной [2, 12, 22, 27]. Неактивность макромолекулы также может быть

связана с тем, что при связывании иммуноглобулина с молекулой гормона в эпитопе (месте контакта молекулы с рецептором) может происходить «перекрытие» зоны, в которой осуществляется связывание гормона с собственными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Большой размер иммуноглобулина не дает молекуле связаться с рецептором, что исключает ее из цепочек возможных реакций [2, 18, 22, 24]. Сравнение уровней эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов у пациентов с гипер- и макропролактинемией показало, что макропролактин за счет своей неактивности не подавляет синтез данных гормонов по сравнению с гиперпролактинемическим состоянием [18].

При макропролактинемии иногда наблюдается повышение уровня мономерного пролактина. Одной из причин является снижение клиренса макромолекул, которым размер и связь с антителом не позволяют проходить «фильтр» гломерулярного клубочка. Связанный пролактин продолжает циркулировать в организме, в то время как новый — синтезируется. За счет накопления гормона в крови происходит нарастание иммунореактивного пролактина и развитие ложной гиперпролактинемии [2, 12, 18].

Симптомы, связанные с избытком гормонов, отсутствуют, пока уровень свободного монопролактина находится в пределах нормы, поэтому макропролактинемия рассматривается как бессимптомный феномен с нормальной концентрацией мономерного пролактина, не требующий лечения.

В случаях макропролактинемии с симптомами гиперпролактинемии пациентки чаще всего жаловались на головную боль, реже — на наличие галактореи, олиго- или аменореи (что характерно для истинной гиперпролактинемии). Таким образом, точная дифференцировка источника гипер- и макропролактинемии на основании только физического осмотра и анамнеза невозможна [2, 18, 24, 28].

Наблюдались случаи диссоциации комплекса пролактин — антитело с повышением уровня свободного пролактина; также возможно существование двух параллельных процессов: повышения свободного пролактина и наличия макрокомплексов [2, 11, 12, 26], что может встречаться в 17,5% случаев [26]. Был представлен результат эксперимента, проведенного J. Gibney и соавт., в ходе которого осуществлялось скрининговое исследование образцов крови пациентов с гиперпролактинемией с целью поиска макромолекул. Исследовалось 2089 экземпляров сыворотки крови (1752 женских и 337 мужских образцов). Из них в 453 случаях гиперпролактинемия объяснилась макропролактинемией; самые высокие показатели пролактина были более характерны для истинной гиперпролактинемии; при проведении осаждения макропролактина с помощью методики PEG (precipitation with polyethylene glycol) у пациентов женского пола с уровнем пролактина более 700 мМЕ/л клинические симптомы наблюдались в обеих группах. Отмечалось, что олигоменорея встречалась чаще всего и была одинаково распространена в обеих

группах, в то время как головная боль, бесплодие и галакторея выявлялись реже. После проведенного лечения агонистами дофамина снижение уровня пролактина наблюдалось и при макропролактинемии, и при гиперпролактинемии (с 1726 ± 279 по 389 ± 98 и с 2393 ± 235 по 309 ± 55 мМЕ/л соответственно) [12]. Подобные результаты при меньшей выборке получены в исследовании N. Nurlu Ayan и E. Keskin Temeloglu (2019) [29]. Снижение симптоматических проявлений наблюдалось в обеих группах после лечения, что согласуется с теорией о необходимости проведения терапии при макропролактинемии [19, 30].

Методы диагностики макропролактинемии

Дифференциальная диагностика макропролактинемии проводится при использовании основных методов — PEG или GFC (gel filtration chromatography). В отличие от более длительной и затратной методики GFC, PEG получила большее распространение благодаря своей простоте и доступности. При смешении сыворотки крови и раствора PEG с дальнейшим центрифугированием происходит оседание иммунных комплексов с определением уровня свободного пролактина. При осаждении более 60% можно утверждать о наличии макропролактинемии. Однако применение данного метода не позволяет обеспечить специфичность и абсолютную точность результата, так как вследствие преципитации может происходить осаждение до 25% мономерного пролактина [2].

В клинической диагностике макропролактинемии также используют метод хроматографических колонок белков G для связывания с иммуноглобулином G и белков A — для связывания с остальными иммуноглобулинами. Возможно применение метода диагностики с использованием меченого йода ^{125}I -PRL, так как было доказано, что только человеческий пролактин способен вытеснять элемент из связки с антителом [23]. Для диагностики причины повышения пролактина в случае наличия макропролактиномы (которая чаще всего подозревается при уровне пролактина выше 25 нг/мл = 530 мМЕ/л) используются также лучшие методы [2, 26]. Наиболее точным способом определения пролактина, согласно проведенному метаанализу, является сочетание двух, трех, четырех методов измерения [22].

Заключение

За годы проведенных исследований в мировой практике так и не сформировалось единого мнения о влиянии гиперпролактинемии на этапы формирования и течения беременности. Накопленный опыт позволяет сделать выводы о наличии связи между нарушениями синтеза пролактина и репродуктивными неудачами, но недостаточность данных и отсутствие качественных многоцентровых исследований на сегодняшний день не дает возможности рассматривать гиперпролактинемия как предиктор репродуктивных неудач. Однако в настоящее время происходит

формирование доказательной базы, позволяющей говорить о том, что пролактин оказывает влияние не только на процесс овуляции, но и на корректную имплантацию эмбриона в стенку матки с дальнейшим его развитием, способствует росту и миграции трофобласта. Данные сведения могут сыграть большую роль в оценке патогенетического влияния гиперпролактинемии на процесс невынашивания и стать основанием для появления нового терапевтического подхода, который позволит повысить вероятность имплантации. В связи с этим данное направление требует дальнейшего изучения.

Кроме того, остается дискуссионным вопрос о роли макропролактина при гиперпролактинемических состояниях, его влиянии на течение беременности и репродуктивные неудачи. Выдвигается

теория о том, что макропролактинемия может также характеризоваться проявлением клинической симптоматики и затруднять дифференциальную диагностику с истинной гиперпролактинемией. Поэтому вопрос о необходимости проведения исследования на макропролактин у всех пар с идиопатическим бесплодием и коррекцией данного состояния по-прежнему остается спорным.

Таким образом, несмотря на растущий в последние десятилетия интерес к теме гипер- и макропролактинемии, единого мнения по вопросам диагностики, клинической картины и лечебной тактики данных состояний на сегодняшний день не сформулировано. Это делает необходимым постановку новых задач и дает материал для проведения дальнейших исследований, направленных на возможное преодоление репродуктивных неудач.

Литература

1. Григорян О.Р., Ларина А.А., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Проблемы репродукции*. 2013;4:14–20. Grigorian O.R., Larina A.A., Andreeva E.N., Melnichenko G.A. The hyperprolactinemia in gynecological practice: etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;4:14–20. (in Russian)
2. Kasum M., Orešković S., Čehić E., Šunj M. et al. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2017;56(6):719–24. DOI: 10.1016/j.tjog.2017.10.002
3. Соснова Е.А. Гиперпролактинемический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. 2017;4(1):4–14. Sosnova E.A. Hyperprolactinemic syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(1):4–14. (in Russian). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-1-4-14
4. Подзолкова Н.М., Сумятина Л.В., Мохова Ю.А. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:46–50. Podzolkova N.M., Sumyatina L.V., Mokhova Yu.A. Prolactin and the breast: new data of randomized trials. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;12:46–50. (in Russian)
5. Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Elsevier Health Sciences; 2012. 1904 p.
6. Grattan D.R. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J. Endocrinol.* 2015;226(2):T101–22. DOI: 10.1530/JOE-15-0213
7. Адамян Л.В., Ярмолинская М.И., Сулова Е.В. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):27–33. Adamyan L.V., Yarmolinskaia M.I., Suslova E.V. Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):27–33. (in Russian). DOI: 10.17116/repro20202602127
8. Штраус III Д.Ф., Барбьери Р.Л., Гарджуло А.Р. *Репродуктивная эндокринология Йена и Джаффе. Физиология, патофизиология, клиника, диагностика и лечение*. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. 1200 с. Strauss III D.F., Barbieri R.L., Gargiulo A.R. *Reproductive endocrinology by Yan and Jaffe. Physiology, pathophysiology, clinical picture, diagnosis and treatment*. M.: Medical Information Agency; 2022. 1200 p. (in Russian)
9. Marano R.J., Ben-Jonathan N. Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol. Endocrinol.* 2014;28(5):622–33. DOI: 10.1210/me.2013-1349
10. Ignacak A., Kasztelnik M., Sliwa T., Korbut R.A. et al. Prolactin — not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *J. Physiol. Pharmacol.* 2012;63(5):435–43.
11. Koniars K., Benadiva C., Engmann L., Nulsen J. et al. Macroprolactinemia: a mini-review and update on clinical practice. *F. S. Rep.* 2023;4(3):245–50. DOI: 10.1016/j.xfre.2023.05.005
12. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(7):3927–32. DOI: 10.1210/jc.2004-2234
13. Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю., Шутова А.С., Пигарова Е.А. и др. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия: механизм развития, особенности диагностики и лечения. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(3):251–8. Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Y., Shutova A.S., Pigarova E.A. et al. Drug-induced hyperprolactinemia: mechanism of development, features of diagnosis and treatment. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(3):251–8. (in Russian). DOI: 10.14341/omet13036
14. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Гадомская В.И. и др. Синдром гиперпролактинемии. Часть I. Этиология. Патогенез. Клиника. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;3(55):12–7. Nikonova L.V., Tishkovskiy S.V., Davydchik E.V., Hadomskaya V.I. et al. Hyperprolactinemia syndrome. Part I. Etiology. Pathogenesis. *Clinic presentation. Journal of Grodno State Medical University*. 2016;3(55):12–7.
15. Binart N. Prolactin and pregnancy in mice and humans. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2016;77(2):126–7. DOI: 10.1016/j.ando.2016.04.008
16. Ezoe K., Miki T., Ohata K., Fujiwara N. et al. Prolactin receptor expression and its role in trophoblast outgrowth in human embryos. *Reprod. Biomed. Online*. 2021;42(4):699–707. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.01.006
17. Berkhoult R.P., Lambalk C.B., Repping S., Hamer G. et al. Premature expression of the decidualization marker prolactin is associated with repeated implantation

- failure. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(4):360–4. DOI: 10.1080/09513590.2019.1650344
18. Kasum M., Pavičić-Baldani D., Stanić P., Orešković S. et al. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;183:28–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.013
 19. Kalsi A.K., Halder A., Jain M., Chaturvedi P.K. et al. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine.* 2019;63(2):332–40. DOI: 10.1007/s12020-018-1770-6
 20. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н. и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). *Ожирение и метаболизм.* 2023;20(2):170–88. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Andreeva E.N. et al. Clinical guidelines "Hyperprolactinemia" (draft). *Obesity and Metabolism.* 2023;20(2):170–88. (in Russian). DOI: 10.14341/omet13002
 21. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):273–88. DOI:10.1210/jc.2010-1692
 22. Che Soh N.A.A., Yaacob N.M., Omar J., Mohammed Jelani A. et al. Global prevalence of macroprolactinemia among patients with hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;17(21):8199. DOI: 10.3390/ijerph17218199
 23. Shimatsu A., Hattori N. Macroprolactinemia: diagnostic, clinical, and pathogenic significance. *Clin. Dev. Immunol.* 2012;2012:167132. DOI: 10.1155/2012/167132
 24. Samson S.L., Hamrahian A.H., Ezzat S.; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology Disease state clinical review: clinical relevance of macroprolactin in the absence or presence of true hyperprolactinemia. *Endocr. Pract.* 2015;21(12):1427–35. DOI: 10.4158/EP15938
 25. Aliberti L., Gagliardi I., Dorizzi R.M., Pizzicotti S. et al. Hyperprolactinemia: still an insidious diagnosis. *Endocrine.* 2021;72(3):928–31. DOI: 10.1007/s12020-020-02497-w
 26. Leaños-Miranda A., Ramírez-Valenzuela K.L., Campos-Galicia I., Chang-Verdugo R. et al. Frequency of macroprolactinemia in hyperprolactinemic women presenting with menstrual irregularities, galactorrhea, and/or infertility: etiology and clinical manifestations. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:478282. DOI: 10.1155/2013/478282
 27. Capozzi A., Scambia G., Pontecorvi A., Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol. Endocrinol.* 2015;31(7):506–10. DOI: 10.3109/09513590.2015.1017810
 28. Chutpiboonwat P., Yenpinyosuk K., Sridama V., Kunjan S. et al. Macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia: an experience from a single tertiary center. *Pan Afr. Med. J.* 2020;36:8. DOI: 10.11604/pamj.2020.36.8.22923
 29. Nurlu Ayan N., Keskin Temeloglu E. An approach to screening for macroprolactinemia in all hyperprolactinemic sera. *Int. J. Med. Biochem.* 2019;2(1):19–23. DOI: 10.14744/ijmb.2018.66375
 30. Никонova Л.В., Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Гадомская В.И. и др. Синдром гиперпролактинемии. Часть II. Современные критерии диагностики и лечения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2016;4(56):36–42. Nikonova L.V., Tishkovskiy S.V., Davydchik E.V., Hadoyskaya V.I. et al. Hyperprolactinemia syndrome. Part II. Modern diagnostic and treatment criteria. *Journal of Grodno State Medical University.* 2016;4(56):36–42. ■



Статья на
journalgynecology.ru



URL:

<https://journalgynecology.ru/statyi/giperprolaktinemiya-kak-prediktor-reproduktivnyh-neudach/>