

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАРТИНОВСЬКА ОЛЬГА ВАСИЛІВНА

УДК 618.177:612.433.664:618.2-071.1

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З ВИЛІКУВАННЯМ БЕЗПЛІДДЯМ,
ОБУМОВЛЕНИМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЄЮ**

22 – «Охорона здоров'я»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Мартиновська О. В.

Науковий керівник: Носенко Олена Миколаївна, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2025

АНОТАЦІЯ

Мартинівська О. В. Ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2025.

Гіперпролактинемія є найпоширенішим порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної осі. Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що спостерігається на фоні підвищеного рівня пролактину (ПРЛ), найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза, супроводжується неврологічними та нейроофтальмологічними порушеннями. На думку більшості дослідників, жінки з синдромом гіперпролактинемії в анамнезі в період гестації є групою ризику розвитку акушерської та перинатальної патології. Однозначно, що під час вагітності пацієнтки з гіперпролактинемією як пухлинного, так і непухлинного генезу вимагають особливої уваги та повинні знаходитися під систематичним кваліфікованим наглядом акушера та ендокринолога, а при макроаденомах ще й нейрохірурга.

Мета проведеного дослідження – знизити показники гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, на основі вивчення гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, гістологічних особливостей абортівного матеріалу та послідів, перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності.

Для рішення поставленої мети були вирішені наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати перебіг передгравідарного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

2. Визначити динаміку сироваткових рівнів лактогенних гормонів, некон'югованого естріолу та прогестерону впродовж гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

3. Вивчити особливості матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

4. Виявити морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів від жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії.

5. Розробити, застосувати та впровадити методику ведення вагітності в жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності та пологів у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу.

Предмет дослідження: анамнестичні дані, клініко-анамнестичні показники перебігу прегравідарного періоду, рівні пролактину, плацентарних гормонів та показники матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду, клінічні результати перебігу гестаційного періоду, пологів та стан новонароджених, морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу, результати застосування розробленої методики ведення у таких жінок.

У роботі використані такі методи дослідження як клініко-анамнестичні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунохімічні), інструментальні (ультразвукові дослідження з доплерометричним картуванням і з функцією покращеного динамічного потоку), морфологічні, статистичні.

Дослідження включало 3 етапи.

На першому етапі проведено лікування у 146 осіб з синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, який був основним чинником безпліддя. З дослідження були виключені жінки з СПКЯ, патологією щитоподібної залози, гіперплазією кори надниркових залоз, з макропролактиномами, гіперпролактинемією на тлі прийому лікарських препаратів. Інші етіологічні чинники (такі як анатомічні, генетичні, імунологічні, інфекційні та інші ендокринологічні фактори, чоловічий фактор) безпліддя вважалися критеріями виключення з дослідження. Обстежені пацієнтки припинили прийом агоністів дофаміну одразу після відновлення овуляції або настання вагітності.

123 із 146 (84,25 %) пацієнтки з настанням вагітності були взяті до подальшого спостереження і склали групу В. У контрольну групу К увійшли 30 жінок без нейроендокринних порушень, які звернулися для передгравідарного обстеження та підготовки і в наступному завагініли. Проведений ретроспективний аналіз результатів клініко-анамнестичного та гормонального обстеження на передгравідарному етапі за даними медичної документації осіб груп В і К.

Таким чином, на першому етапі був сформований матеріал подальшого дослідження, який склали 123 вагітні групи В з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу та 30 вагітних контрольної групи К без нейроендокринних порушень.

У групі В було виділено 2 групи: основна група О з 66 вагітних, які у подальшому велися за запропонованою методикою ведення вагітності, група порівняння П з 57 вагітних, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. У групах О і П було виділено по 2 групи в

залежності від генезу синдрому гіперпролактинемії: групи ОА (29 осіб) і ПА (21 особа) з мікропролактиномами, групи ОГ (37 осіб) і ПГ (36 осіб) з ідіопатичною гіперпролактинемією.

На другому етапі проведено комплексне обстеження в динаміці 57 вагітних групи П з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії і 30 умовно здорових вагітних жінок контрольної групи К без нейроендокринних порушень, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності: визначені сироваткові рівні лактогенних гормонів, Р4 та ЕЗв, особливості матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду, вивчені гістологічні особливості абортівного матеріалу та послідів. У групі П виділені група ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза і група ПГ (n=36) – з ідіопатичною гіперпролактинемією.

Проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортівного матеріалу від жінок групи П з мимовільними викиднями у терміні 5-12 тижнів, які склали групу П1, та 22 послідів від жінок групи П, які склали групу П2. Контролем слугували 10 зразків абортівного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від породіль без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності контрольної групи К, які склали групу К2.

На підставі отриманих результатів сформована концепція розвитку гестаційних плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності внаслідок формування дисфункції плаценти у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Розроблена методика ведення вагітності у цього контингенту осіб для профілактики та лікування плацентаасоційованих ускладнень та покращення перинатальних наслідків.

На третьому етапі проведений порівняльний аналіз результатів вагітності та пологів в залежності від методики ведення гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Вагітні основної групи О (n=66) велися за запропонованою методикою ведення

вагітності, вагітні групи порівняння П (n=57) велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. Проведено порівняння результатів між групами ОА (n=29) і ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза та групами ОГ (n=37) і ПГ (n=36) з ідіопатичною гіперпролактинемією.

Підтверджено, що лікування агоністами дофаміну безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії, які у наступному у результаті терапії завагітніли, приводить до вірогідного зниження у сироватці крові рівня пролактину (ПРЛ) (з $91,14 \pm 5,07$ до $(13,54 \pm 0,32)$ нг/мл) та вільного тестостерону (Тв) (з $6,35 \pm 0,07$ до $(5,50 \pm 0,09)$ нг/мл), підвищення вмісту фолікулостимулюючого (ФСГ) (з $4,64 \pm 0,07$ до $(5,32 \pm 0,10)$ мМО/л) та лютеїнізуючого гормонів (ЛГ) (з $5,00 \pm 0,08$ до $(5,50 \pm 0,09)$ мМО/л), естрадіолу (Е2) (з $26,15 \pm 0,79$ до $(71,68 \pm 1,42)$ пг/мл) та прогестерону (Р4) (з $5,05 \pm 0,13$ до $(16,17 \pm 0,20)$ нг/мл). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок до лікування між рівнем ПРЛ та рівнями ФСГ ($r = -0,47$, $p < 0,01$) і ЛГ ($r = -0,36$, $p < 0,01$), Е2 ($r = -0,37$, $p < 0,01$) та Р4 ($r = -0,49$, $p < 0,01$). Безперервне лікування агоністами дофаміну безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії займає в середньому $(6,39 \pm 0,15)$ міс, термін нормалізації рівня ПРЛ – $(3,45 \pm 0,12)$ міс, встановлення регулярного менструального циклу – $(3,82 \pm 0,11)$ міс, овуляції – $(5,41 \pm 0,12)$ міс, а вагітність досягається в середньому через $(8,22 \pm 0,18)$ міс.

Визначено, що у обстежених вагітних з вилікуванням безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії впродовж усього гестаційного періоду реєструються підвищені рівні ПРЛ та знижені рівні Р4, вміст людського плацентарного лактогену (ЛПЛ) знижений у 11-12 тижнів і у 36-37 тижнів та підвищений у 18-20 тижнів, рівень некон'югованого естріолу (ЕЗв) більший у 11-12 тижнів і у 18-20 тижнів, менший у 30-31 тижнів і 36-37 тижнів, що є підґрунтям для формування плацентарної дисфункції і розвитку плацентаасоційованих гестаційних та акушерських ускладнень, що потребує своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів

Доведено, що вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу характеризується аномальними змінами кровообігу у матковофетоплацентарній системі в динаміці гестації, а саме вірогідним підвищенням середнього пульсаційного індексу маткових артерій впродовж усієї вагітності, у другому та третьому триместрі – підвищенням пульсаційного індексу пуповинної артерії, зниженням пульсаційного індексу середньої мозкової артерії та церебро-плацентарного співвідношення на тлі відсутності вірогідних відмінностей з контролем пульсаційного індексу венозної протоки.

На підставі гістологічного дослідження абортівного матеріалу та послідів встановлено, що вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі супроводжується ознаками первинної плацентарної дисфункції з порушеннями диференціювання та васкуляризації ворсинчастого хоріону, недостатністю цитотрофобластичної інвазії, затримкою гестаційного ремоделювання спіральних артерій та незавершеною децидуалізацією ендометріальної стромы, що може приводити до ранніх втрат вагітності, а пізніше – до плацентаасоційованих захворювань вагітності.

Показано, що ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з мікропролактиномами приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 4,83 раза (6,90 % проти 33,33 %, ВШ 0,15 [0,03-0,81]), загрози переривання вагітності – у 4,83 раза (13,79 % проти 66,67 %, ВШ 0,08 [0,02-0,32]), викиднів – у 3,68 раза (10,34 % проти 38,10 %, ВШ 0,19 [0,04-0,83]), дисфункції плаценти – у 4,00 раза (15,38 % проти 61,54 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), зменшення кількості передчасних пологів у 4,67 раза (11,54 % проти 53,85 %, ВШ 0,11 [0,02-0,57]), збільшення числа термінових пологів у 1,92 раза (88,46 % проти 46,15 %, ВШ 8,94 [1,76-45,37]) та живонародження у 1,45 раза (89,66 % проти 61,90 %, ВШ 5,33 [1,21-23,54]).

Доведено, що ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з ідіопатичною гіперпролактинемією приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 5,13 раза (5,41 % проти 27,78 %, ВШ 0,15 [0,03-0,74]), загрози переривання вагітності – у 3,60 раза (10,81 % проти 38,89 %, ВШ 0,19 [0,06-0,66]), викиднів – 0,00 % проти 22,22 % ($p < 0,01$), гестаційного цукрового діабету – 0,00 % проти 17,86 % ($p < 0,01$), дисфункції плаценти – у 4,63 раза (10,81 % проти 50,00 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), багатоводдя – 0,00 % проти 14,29 % ($p < 0,01$), зменшення загальної кількості випадків передчасного розриву плідних оболонок у 2,42 раза (16,22 % проти 39,29 %, ВШ 0,30 [0,09-0,95]) та допологового передчасного розриву плідних оболонок у 4,27 раза (8,11 % проти 34,62 %, ВШ 0,19 [0,04-0,77]), передчасних пологів – 0,00 % проти 28,57 % ($p < 0,01$), збільшення числа термінових пологів у 1,40 раза (100 % проти 71,43 %, $p < 0,01$) та живонародження у 1,29 раза (100 % проти 77,78 %, $p < 0,01$).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального питання сучасної медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо зниження показників гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, на основі вивчення гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, особливостей перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо патогенезу гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

Отримані дисертанткою дані демонструють, що у жінок з синдромом гіперпролактинемії, які у наступному у результаті терапії завагітніли, лікування агоністами дофаміну приводить до вірогідного зниження у сироватці крові рівня ПРЛ та Тв, підвищення вмісту ФСГ та ЛГ, Е2 та Р4.

Встановлені кореляційні залежності між секрецією ПРЛ та вмістом сироваткових гонадотропних та статевих стероїдних гормонів. Автором продемонстровані дані, щодо необхідного терміну безперервного лікування агоністами дофаміну, приведені дані щодо терміну нормалізації рівня ПРЛ, встановлення регулярного менструального циклу, відновлення овуляції і настання вагітності.

Вперше доведено, що у вагітних з синдромом гіперпролактинемії на тлі підвищених рівнів ПРЛ під час вагітності, аномальних змін секреції ЛПЛ та ЕЗв, аномальних змін кровообігу у матковофетоплацентарній системі формується плацентарна дисфункція, яка лежить в основі розвитку плацентаасоційованих гестаційних та акушерських ускладнень.

Вперше на підставі гістологічного дослідження абортівного матеріалу та послідів доведено, що у вагітних з вилікуванням безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, розвивається первинна плацентарна дисфункція різного ступеня вираженості.

Результати проведеного дослідження стали теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок з вилікуванням безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

Вперше доведена ефективність запропонованої методики ведення вагітності у жінок з вилікуванням безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії.

Практичне значення одержаних результатів. Для лікарів акушерів-гінекологів запропоновано методику ведення вагітності у жінок з вилікуванням безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, що вірогідно збільшує частоту живонародження у осіб з мікропролактиномами з 61,90 % до 89,66 % та у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією – з 77,78 % до 100 %.

Результати дослідження та лікувально-профілактичний алгоритм впроваджено у роботу Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна

лікарня № 10» Одеської міської ради, КНП «Козівська центральна районна лікарня» Козівської селищної ради Тернопільської області, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (Одеса), ТОВ «AIRMED» (Одеса).

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Ключові слова: безпліддя, синдром гіперпролактинемії, передгравідарний період, вагітність, пролактин, плацентарні гормони, викидень, матковофетоплацентарний кровоплин, доплерометрія, дисфункція плаценти, ускладнення та несприятливі результати вагітності, гістопатологія абортівного матеріалу та плаценти, перинатальні наслідки.

SUMMARY

Martynovska O. V. Management of pregnant women with cured infertility caused by hyperprolactinemia. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare, Specialty 222 Medicine. – Odesa National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2025.

Hyperprolactinemia is the most common dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis. Hyperprolactinemia syndrome is a symptom complex observed against the background of elevated prolactin (PRL) levels, the most characteristic manifestation of which is dysfunction of the reproductive system, and in severe cases, in the presence of prolactin-secreting pituitary tumors, it is accompanied by neurological and neuroophthalmological disorders. According to most researchers, women with a history of hyperprolactinemia syndrome during gestation are at risk for the development of obstetric and perinatal pathology. It is clear that during pregnancy, patients with hyperprolactinemia of both tumor and non-tumor genesis require special attention and should be under the systematic qualified supervision of an obstetrician and endocrinologist, and in the case of macroadenomas, also a neurosurgeon.

The purpose of the study is to reduce the rates of gestational, obstetric and perinatal complications in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis, based on the study of the hormone-producing function of the placenta, uterofetoplacental blood flow, histological features of abortive material and placentas, the course of pregnancy, childbirth, the condition of newborns and the development of pregnancy management techniques. To achieve this goal, the following research tasks were solved:

1. To analyze the course of the pregravid period in women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia of tumor and non-tumor genesis.

2. To determine the dynamics of serum levels of lactogenic hormones, unconjugated estriol and progesterone during the gestational period in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis.

3. To study the features of uterofetoplacental blood flow in the dynamics of the gestational period in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis.

4. To identify the morphological features of abortive material and placentas from women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia syndrome.

5. To develop, apply and implement a method of pregnancy management in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumoral and non-tumor genesis, and to evaluate its effectiveness.

Object of the study: the course of pregnancy and childbirth in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia of tumor and non-tumor genesis.

Subject of the study: anamnestic data, clinical and anamnestic indicators of the course of the pre-gravid period, levels of prolactin, placental hormones and indicators of uterofetoplacental blood flow in the dynamics of the gestational period, clinical results of the course of the gestational period, childbirth and the condition of newborns, morphological features of abortive material and placentas in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia of tumor and non-tumor genesis, results of the application of the developed management methodology in such women.

The study used the following research methods: clinical and anamnestic, laboratory (general clinical, biochemical, immunochemical), instrumental (ultrasound studies with Doppler mapping and with the function of improved dynamic flow), morphological, statistical.

The study included 3 stages.

In the first stage, 146 people with hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis, which was the main factor of infertility, were treated. Women

with PCOS, thyroid pathology, adrenal hyperplasia, macroprolactinomas, hyperprolactinemia on the background of taking medications were excluded from the study. Other etiological factors (such as anatomical, genetic, immunological, infectious and other endocrinological factors, male factor) of infertility were considered exclusion criteria from the study. The examined patients stopped taking dopamine agonists immediately after the resumption of ovulation or the onset of pregnancy.

123 of 146 (84.25%) patients with pregnancy were taken for further observation and formed group B. The control group K included 30 women without neuroendocrine disorders who applied for pre-pregnancy examination and preparation and subsequently underwent vaginoplasty. A retrospective analysis of the results of clinical, anamnestic and hormonal examination at the pre-pregnancy stage was conducted according to the medical documentation of individuals in groups B and K. Thus, at the first stage, material for further research was formed, which consisted of 123 pregnant women of group B with cured infertility against the background of hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis. In group B, 2 groups were distinguished: the main group O of 66 pregnant women, who were subsequently managed according to the proposed method of pregnancy management, the comparison group P of 57 pregnant women, who were managed in accordance with the existing standards of normal pregnancy management. In groups O and P, 2 groups were distinguished depending on the genesis of the hyperprolactinemia syndrome: groups OA (29 people) and PA (21 people) with microprolactinomas, groups OG (37 people) and PG (36 people) with idiopathic hyperprolactinemia. Group K consisted of 30 pregnant women without neuroendocrine disorders.

At the second stage, a comprehensive examination was conducted in the dynamics of 57 pregnant women of group P with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome and 30 conditionally healthy pregnant women of control group K without neuroendocrine disorders, who were conducted in accordance with the existing standards of management of normal pregnancy: Serum

levels of lactogenic hormones, progesterone (P4) and free unconjugated estriol (E3f), features of uterofetoplacental blood flow in the dynamics of the gestational period were determined, morphological features of abortive material and placentas were studied. In group P, the PA group (n=21) with pituitary microprolactinomas and the PG group (n=36) with idiopathic hyperprolactinemia were distinguished. The control group consisted of 30 fertile women without neuroendocrine disorders.

A histological study was conducted on 8 samples of abortive material from women of group P with spontaneous miscarriages at 5-12 weeks, who made up group P1, and 22 placentas from women of group P, who made up group P2. The controls were 10 samples of abortive material from healthy women of group K1, who applied for artificial termination of pregnancy at 5-12 weeks, and 20 placentas from women in labor without neuroendocrine disorders with a physiological course of pregnancy of control group K, who made up group K2.

Based on the results obtained, a concept of the development of gestational placenta-associated complications during pregnancy due to the formation of placental dysfunction in women with cured infertility against the background of hyperprolactinemia syndrome was formed. A technique for managing pregnancy in this group of people was developed for the prevention and treatment of placenta-associated complications and improvement of perinatal outcomes.

At the third stage, a comparative analysis of pregnancy and childbirth outcomes was conducted depending on the gestational period management method in women with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome. Pregnant women of the main group O (n=66) were managed according to the proposed pregnancy management method, pregnant women of the comparison group P (n=57) were managed in accordance with the existing standards for managing normal pregnancy. The results were compared between the OA (n=29) and PA (n=21) groups with pituitary microprolactinomas and the OG (n=37) and PG (n=36) groups with idiopathic hyperprolactinemia.

It has been confirmed that treatment with dopamine agonists in infertile women with hyperprolactinemia syndrome who subsequently became pregnant as a

result of therapy leads to a significant decrease in serum levels of prolactin (PRL) (from 91.14 ± 5.07) to 13.54 ± 0.32 ng/ml) and free testosterone (Tf) (from 6.35 ± 0.07) to 5.50 ± 0.09 ng/ml), an increase in the content of follicle-stimulating hormone (FSH) (from 4.64 ± 0.07) to 5.32 ± 0.10 mIU/l) and luteinizing hormone (LH) (from 5.00 ± 0.08) to 5.50 ± 0.09 mIU/l), estradiol (E2) (from 26.15 ± 0.79) to 71.68 ± 1.42 pg/ml) and P4 (from 5.05 ± 0.13) to 16.17 ± 0.20 ng/ml). An inverse correlation was established before treatment between the level of PRL and the levels of FSH ($r = -0.47$, $p < 0.01$) and LH ($r = -0.36$, $p < 0.01$), E2 ($r = -0.37$, $p < 0.01$) and P4 ($r = -0.49$, $p < 0.01$). Continuous treatment with dopamine agonists in infertile women with hyperprolactinemia syndrome takes an average of 6.39 ± 0.15 months, the time to normalize PRL levels is 3.45 ± 0.12 months, the establishment of a regular menstrual cycle is 3.82 ± 0.11 months, ovulation is 5.41 ± 0.12 months, and pregnancy is achieved on average after 8.22 ± 0.18 months.

It was determined that in the examined pregnant women with cured infertility against the background of hyperprolactinemia syndrome, increased PRL levels and decreased P4 levels are recorded throughout the gestational period, the content of human placental lactogen (hPL) is reduced at 11-12 weeks and at 36-37 weeks and increased at 18-20 weeks, the level of E3f is higher at 11-12 weeks and at 18-20 weeks, lower at 30-31 weeks. and 36-37 weeks, which is the basis for the formation of placental dysfunction and the development of placenta-associated gestational and obstetric complications, which requires timely treatment and preventive measures

It has been proven that pregnancy in women with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis is characterized by abnormal changes in blood circulation in the uterofetoplacental system in the dynamics of gestation, namely a probable increase in the average pulsation index of the uterine arteries throughout pregnancy, in the second and third trimesters - an increase in the pulsation index of the umbilical artery, a decrease in the pulsation index of the middle cerebral artery and the cerebro-placental ratio against the background of the absence of probable differences with the control of the pulsation index of the ductus venosus.

Based on the histological examination of abortive material and placentas, it was established that pregnancy in women with cured infertility against the background of hyperprolactinemia syndrome in the first trimester is accompanied by signs of primary placental dysfunction with impaired differentiation and vascularization of the villous chorion, insufficient cytotrophoblastic invasion, delayed gestational remodeling of spiral arteries, and incomplete decidualization of the endometrial stroma, which can lead to early pregnancy loss, and later to placenta-associated diseases of pregnancy.

It has been shown that pregnancy management according to the developed method in women with microprolactinomas leads to a 4.83-fold reduction in the incidence of retrochorial hematoma (6.90 % vs. 33.33 %, OR 0.15 [0.03-0.81]), a 4.83-fold reduction in the risk of miscarriage (13.79 % vs. 66.67 %, OR 0.08 [0.02-0.32]), a 3.68-fold reduction in miscarriage (10.34 % vs. 38.10 %, OR 0.19 [0.04-0.83]), a 4.00-fold reduction in placental dysfunction (15.38 % vs. 61.54%, OR 0.11 [0.02-0.53]), and a 4.67-fold reduction in the number of premature births (11.54 % vs. 53.85 %, OR 0.15 [0.02-0.57]), an increase in the number of term deliveries by 1.92 times (88.46 % vs. 46.15 %, OR 8.94 [1.76-45.37]) and live births by 1.45 times (89.66 % vs. 61.90%, OR 5.33 [1.21-23.54]).

It has been proven that pregnancy management according to the developed method in women with idiopathic hyperprolactinemia leads to a decrease in the incidence of retrochorial hematoma by 5.13 times (5.41 % vs. 27.78 %, OR 0.15 [0.03-0.74]), the threat of abortion – by 3.60 times (10.81 % vs. 38.89 %, OR 0.19 [0.06-0.66]), miscarriages – 0.00 % vs. 22.22 % ($p<0.01$), gestational diabetes mellitus – 0.00 % vs. 17.86 % ($p<0.01$), placental dysfunction – by 4.63 times (10.81 % vs. 50.00 %, OR 0.11 [0.02-0.53]), polyhydramnios – 0.00% vs. 14.29% ($p<0.01$), a decrease in the total number of cases of premature rupture of membranes by 2.42 times (16.22 % vs. 39.29 %, OR 0.30 [0.09-0.95]) and antepartum premature rupture of membranes by 4.27 times (8.11 % vs. 34.62 %, OR 0.19 [0.04-0.77]), premature births – 0.00 % vs. 28.57 % ($p<0.01$), an increase in the number of term births by

1.40 times (100 % vs. 71.43 %, $p<0.01$) and live births by 1.29 times (100 % vs. 77.78 %, $p<0.01$).

Scientific novelty of the results obtained. The dissertation work presents a new solution to the current issue of modern medicine, namely obstetrics and gynecology, regarding the reduction of gestational, obstetric and perinatal complications in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis, based on the study of the hormone-producing function of the placenta, uterofetoplacental blood flow, features of the course of pregnancy, childbirth, the condition of newborns and the development of methods for managing pregnancy.

The data obtained in the dissertation work deepen and expand modern ideas about the pathogenesis of gestational, obstetric and perinatal complications in women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis.

The data obtained by the doctoral candidate demonstrate that in women with hyperprolactinemia syndrome, who subsequently became pregnant as a result of therapy, treatment with dopamine agonists leads to a significant decrease in serum PRL and Tf levels, an increase in FSH and LH, E2 and P4. Correlations between PRL secretion and serum gonadotropic and sex steroid hormones have been established. The author demonstrates data on the required duration of continuous treatment with dopamine agonists, provides data on the duration of normalization of PRL levels, establishment of a regular menstrual cycle, restoration of ovulation and onset of pregnancy.

It has been proven for the first time that in pregnant women with hyperprolactinemia syndrome, against the background of elevated PRL and reduced P4 levels during pregnancy, abnormal changes in hPL and E3f secretion, and abnormal changes in blood circulation in the uterofetoplacental system, placental dysfunction develops, which underlies the development of placenta-associated gestational and obstetric complications.

For the first time, based on the histological study of abortive material and placentas, it has been proven that pregnant women with cured infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis develop primary placental dysfunction of varying severity.

The results of the study have become the theoretical basis for scientifically based practical recommendations for the management of women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis.

For the first time, the effectiveness of the proposed method of pregnancy management in women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia syndrome has been proven.

The practical significance of the results obtained. For obstetricians and gynecologists, a method of pregnancy management in women with cured infertility on the background of hyperprolactinemia syndrome of tumor and non-tumor genesis is proposed, which significantly increases the frequency of live births in individuals with microprolactinomas from 61.90 % to 89.66 % and in individuals with idiopathic hyperprolactinemia - from 77.78 % to 100 %.

The results of the study and the treatment and prevention algorithm were implemented in the work of the Perinatal Care Center of the Municipal Clinical Hospital No. 10 of the Odessa City Council, the Municipal Clinical Hospital of the Kozivska Central District Hospital of the Kozivska Settlement Council of the Odessa Region, LLC "Clinic of Reproductive Medicine "Nadiya Odesa"" (Odesa), LLC "AIRMED"" (Odesa).

The theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of Odessa National Medical University.

Keywords: infertility, hyperprolactinemia syndrome, pre-pregnancy period, pregnancy, prolactin, placental hormones, miscarriage, uterofetoplacental blood flow, Doppler, placental dysfunction, complications and adverse pregnancy outcomes, histopathology of abortive material and placenta, perinatal consequences.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. [DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14750). *(Здобувачкою проведено підбір літератури, підбір та обстеження хворих, аналіз та узагальнення даних, підготовку статті до друку).*
2. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70. [DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983). *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).*
3. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Морфологічна характеристика абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;2(76):78-87. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>. *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).*
4. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофізу. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100. [DOI http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382). *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).*

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

5. Мартиновська ОВ. Стан фетоплацентарного кровотоку у вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2-3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022: 100-111. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/11383/TEZY2022.pdf?sequence=1>.

6. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я". Вісник морської медицини. 2023; 2(99) (квітень-червень):222-223. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171419>. *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).*

7. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Перебіг вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемія пухлинного та не пухлинного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Читання імені професора Олександра Зелінського: від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини». Вісник морської медицини. 2024;2(103):234. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688548>. *(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку тез до друку).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

8. Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. Journal

of Education, Health and Sport. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306.
<https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2025.78.61768><https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/61768><https://zenodo.org/records/15565937>

(Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ	25
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ, ОБУМОВЛЕНИМ СИНДРОМОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1. Дефініція та розповсюдженість гіперпролактинемії, патофізіологічне значення синдрому гіперпролактинемії для репродукції	33
1.2. Роль лактогенних гормонів, естріолу та прогестерону під час вагітності	38
1.3. Особливості перебігу вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії	46
1.4. Ведення вагітних з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1. Дизайн та матеріал дослідження	56
2.2. Методи дослідження	58
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ ВНАСЛІДОК СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ НЕПУХЛИННОГО ТА ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ НА ПЕРЕДГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ	64
РОЗДІЛ 4 ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ, ОБУМОВЛЕНИМ СИНДРОМОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ПУХЛИННОГО ТА НЕПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ	80

4.1. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогену, некон'югованого естріолу та прогестерону у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.	80
4.2. Особливості матковофетоплацентарного кровоплину у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, впродовж вагітності.	86
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АБОРТИВНОГО МАТЕРІАЛУ ТА ПОСЛІДІВ ВІД ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ.	92
РОЗДІЛ 6 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ.	103
6.1. Вплив розробленої методики ведення вагітності на секрецію плацентарних гормонів.	103
6.2. Вплив розробленої методики ведення вагітності на доплерометричні велосиметричні показники матковофето-плацентарного кровотоку.	111
6.3. Вплив застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного генезу на клінічні результати вагітності.	117
6.4. Вплив застосування розробленої методики ведення гестаційного періоду на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок ідіопатичної гіперпролактинемії на клінічні результати вагітності.	122
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	128
ВИСНОВКИ.	174

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.	177
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.	178
ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.	205
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.	207
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.	209

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

АКТГ	—	адренокортикотропний гормон
АТПО	—	антитіла до тиреопероксидази
АФП	—	альфа-фетопротеїн
ВШ	—	відношення шансів
ГАД	—	Глутаміндекарбоксилаза
ГАМК	—	γ-аміномасляна кислота
ГАМК-Т	—	трансамінази γ-аміномасляної кислоти
ГнРГ	—	гонадотропін-релізінг гормон
ДІ	—	довірчий інтервал
ДГЕА-С	—	дегідроепіандростерону сульфат
ЕЗв	—	вільний естріол
ЗРП	—	затримка росту плода
ІГХ	—	Імуногістохімія
ІМТ	—	індекс маси тіла
ЛГ	—	лютеїнізуючий гормон
ЛГ-РГ	—	ЛГ-релізінг гормон
лПЛ	—	людський плацентарний лактоген
мРНК	—	матрична рибонуклеїнова кислота
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
МЦ	—	менструальний цикл
ПДРПО	—	передчасний допологовий розрив плідних оболонок
ПІ	—	пульсативний індекс
ПРЛ	—	Пролактин
СПКЯ	—	синдром полікістозних яєчників
Т4в	—	вільний тироксин
Тв	—	вільний тестостерон
ТРГ	—	тирео-релізінг гормон

ТТГ	–	тиреотропний гормон
ТДРПО	–	терміновий допологовий розрив плідних оболонок
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон
β -ХГЛ	–	β -хоріонічний гонадотропін людини
17(ОН)Р	–	17-гідроксіпрогестерон
FIGO	–	Міжнародна федерація акушерів і гінекологів
NK-клітини	–	натуральні кілерні клітини
PIBF	–	прогестерон-індукований блокуючий фактор
SEM	–	похибка стандартного відхилення
E2	–	Естрадіол
M	–	середнє значення
P4	–	Прогестерон

ВСТУП

Актуальність теми. У житті жінки вагітність – це унікальний період, оскільки організм зазнає анатомічної, гормональної, метаболічної та імунологічної адаптації, щоб забезпечити оптимальне середовище для розвитку плода, не говорячи вже про соціальні та психологічні зміни [1]. Жінки, чия вагітність ускладнена ендокринними розладами, мають великий ризик розвитку ускладнень у матері та плода, який можна мінімізувати шляхом відповідного ведення та клінічного спостереження[2].

Пролактин (ПРЛ) має вирішальне значення для регуляції репродуктивної функції, він посилює стероїдогенний ефект лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в клітинах гранульози. Синтез прогестерону (Р4) гранульозно-лютеїновими клітинами залежить від дії фізіологічного рівня ПРЛ, і надто високий або занадто низький ПРЛ може пригнічувати синтез Р4 [3], порушувати функцію жовтого тіла з потенційним впливом на настання вагітності, імплантацію та плацентацію [4]. Тобто, секреція ПРЛ має незамінний вплив на перебіг вагітності [3]. ПРЛ стимулює міграцію та інвазію трофобласта [5]. Крім того, ПРЛ може вести себе як цитокін із тканинспецифічною імуномодуючою активністю [6]. Звісно, що у контексті природної вагітності високі рівні ПРЛ є шкідливими [6].

Досягнення сучасної репродуктивної ендокринології та фармакології дозволили збільшити кількість жінок з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемії внаслідок застосування агоністів дофаміну. Дані щодо перебігу вагітності та пологів у вагітних з синдромом гіперпролактинемії нечисленні. Тому визначення перебігу вагітності та пологів і розробка методики застосування лікувально-профілактичних засобів попередження гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень представляє актуальне завдання сучасного акушерства.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних тем кафедри

акушерства та гінекології ОНМедУ, затверджених МОЗУ: «Вдосконалення методу профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (2018-2022 рр., № державної реєстрації 0117U007494) та «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Здобувачка була співвиконавцем означених тем.

Мета дослідження: знизити показники гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, на основі вивчення гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, гістологічних особливостей абортівного матеріалу та послідів, перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати перебіг передгравідарного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.
2. Визначити динаміку сироваткових рівнів лактогенних гормонів, некон'югованого естріолу та прогестерону впродовж гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.
3. Вивчити особливості матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.
4. Виявити морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів від жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії.

5. Розробити, застосувати та впровадити методику ведення вагітності в жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності та пологів у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу.

Предмет дослідження: анамнестичні дані, клініко-анамнестичні показники перебігу передгравідарного періоду, рівні пролактину, плацентарних гормонів та показники матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду, клінічні результати перебігу гестаційного періоду, пологів та стан новонароджених, морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу, результати застосування розробленої методики ведення у таких жінок.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунохімічні, імуноферментні), інструментальні (ультразвукові дослідження з доплерометричним картуванням і з функцією покращеного динамічного потоку), морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального питання сучасної медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо зниження показників гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо патогенезу гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

Отримані дисертанткою дані демонструють, що у жінок з синдромом гіперпролактинемії, які у наступному у результаті терапії завагітніли, лікування агоністами дофаміну приводить до вірогідного зниження у сироватці крові рівня ПРЛ та вільного тестостерону (Тв), підвищення вмісту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та ЛГ, естрадіолу (Е2) та Р4. Встановлені кореляційні залежності між секрецією ПРЛ та вмістом сироваткових гонадотропних та статевих стероїдних гормонів. Автором продемонстровані дані, щодо необхідного терміну безперервного лікування агоністами дофаміну, приведені дані щодо терміну нормалізації рівня ПРЛ, встановлення регулярного менструального циклу (МЦ), відновлення овуляції і настання вагітності.

Вперше доведено, що у вагітних з синдромом гіперпролактинемії на тлі підвищених рівнів ПРЛ під час вагітності, аномальних змін секреції людського плацентарного лактогену (лПЛ), Р4 та некон'югованого естріолу (ЕЗв), аномальних змін кровообігу у матковофетоплацентарній системі формується плацентарна дисфункція, яка лежить в основі розвитку плацентаасоційованих гестаційних та акушерських ускладнень.

Вперше на підставі гістологічного дослідження абортівного матеріалу та послідів доведено, що у вагітних з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, розвивається первинна плацентарна дисфункція різного ступеня вираженості.

Результати проведеного дослідження стали теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

Вперше доведена ефективність запропонованої методики ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії.

Практичне значення одержаних результатів. Для лікарів акушерів-гінекологів запропоновано методику ведення вагітності у жінок з вилікуваним

безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, що вірогідно збільшує частоту живонародження у осіб з мікропролактиномами з 61,90 % до 89,66 % та у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією – з 77,78 % до 100 %.

Результати дослідження та лікувально-профілактичний алгоритм впроваджено у роботу Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, КНП «Козівська центральна районна лікарня» Козівської селищної ради Тернопільської області, ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (Одеса), ТОВ «AIRMED» (Одеса).

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертанткою особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Аналіз медичної документації, клінічне обстеження безплідних жінок та вагітних з гіперпролактинемією різного генезу, анкетування, забір матеріалу для клінічних та морфологічних досліджень виконувались авторкою особисто. Здобувачкою проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, здобувачці належали проведення обстеження вагітних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів авторкою спільно з науковим керівником запропоновано, застосовано та впроваджено методику ведення вагітних з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу, оцінено її ефективність.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на наступних наукових форумах: Науково-

практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2022); Ювілейна конференція, присвячена 120-річчю кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ (Одеса, 2022 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2023); II міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" (Одеса, 2023); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А.Ю.Франчука» (Тернопіль, 2023); III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора О.О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини" (Одеса, 2024); Науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок” (Київ, 2024); Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології (Тернопіль, 2025).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць: 5 статей у наукових фахових виданнях, з яких 4 статті у виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття – у закордонному фаховому виданні країни ЄС, 3 тези у матеріалах конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведеного дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 221 посилання, з них – 19 кирилицею, 202 – латиницею і займає 27 сторінок. Робота ілюстрована 16 таблицями і 20 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ, ОБУМОВЛЕНИМ СИНДРОМОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

1.1. Дефініція та розповсюдженість гіперпролактинемії, патофізіологічне значення синдрому гіперпролактинемії для репродукції

ПРЛ класифікується як плейотропний імунно-нейроендокринний гормон і аутокринний/паракринний фактор, який регулює понад 300 біологічних функцій, включаючи імунну регуляцію, метаболізм, ангіогенез і осморегуляцію [7-10]. Все більше доказів підтверджує плейотропну роль ПРЛ в репродукції, рості, метаболізмі, транспорті електролітів, поведінці, імунитеті та канцерогенезі. Щодо фізіологічних ефектів, окрім традиційної ролі в лактації, кілька досліджень припустили більш складну роль ПРЛ в репродукції через його сприятливий вплив на розвиток ооцитів, формування жовтого тіла та виживання, імплантації, стероїдогенезу та імуномодуючої дії. Таким чином, певний рівень циркулюючого ПРЛ може бути необхідним для оптимальних репродуктивних результатів [11-13].

Гіперпролактинемія є найпоширенішим порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної осі і частіше зустрічається у жінок [14]. Гіперпролактинемія визначається тоді, коли рівні ПРЛ у сироватці крові перевищують контрольні значення для нормальної популяції. Ці значення у нормі вищі у жінок, ніж у чоловіків, і зазвичай менші 25 нг/мл. Референтні значення відрізняються залежно від використовуваного методу аналізу та тест-систем [8, 15].

Синдром гіперпролактинемії — це симптомокомплекс, що спостерігається на фоні підвищеного рівня ПРЛ, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза,

супроводжується неврологічними та нейроофтальмологічними порушеннями [16].

Під час вагітності реєструється фізіологічна гіперпролактинемія у здорових жінок, але середні рівні ПРЛ при синдромі гіперпролактинемії під час вагітності значно вищі [17, 18].

Для позначення синдрому гіперпролактинемії іноді використовують інші назви – «гіперпролактинемічний синдром», «гіперпролактинемічний гіпогонадізм» або «синдром персистуючої галактореї-аменореї» [19, 20].

Що стосується патофізіологічного значення ПРЛ для репродуктивного здоров'я, найбільш вивченим наслідком є безпліддя, спричинене гіперпролактинемією [21]. Яєчник людини є не тільки мішенню для ПРЛ, але й місцем виробництва ПРЛ [10]. У тканині яєчників ПРЛ експресується як в антральному фолікулі, так і в шарі гранульози та виробляється гранульозними клітинами. Крім того, діючи локально як аутокринний або паракринний цитокін, цей гормон є важливим модулятором ключових процесів, таких як ріст і розвиток фолікулів, ангіогенез, овуляція та стероїдогенез [22, 23]. У тварин і людей гіперсекреція ПРЛ призводить до пригнічення секреції гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) і до зниження відповіді рецептора ГнРГ на ГнРГ разом зі зниженням частоти та амплітуди пульсу ЛГ [3,10, 24].

Синтез Р4 гранульозно-лютеїновими клітинами залежить від дії фізіологічних кількостей ПРЛ, і надто високий або занадто низький ПРЛ може пригнічувати синтез Р4. Дослідження *in vitro* виявило, що секреція Р4 культивованими гранульозними клітинами, отриманими з фолікулів яєчників людини, майже повністю пригнічується високим вмістом ПРЛ у концентраціях (100 нг/мл), але не нижчими концентраціями (10–20 нг/мл). При цьому рівень ПРЛ у фолікулярній рідині також підвищений, що пригнічує індуковану ФСГ активність ароматази гранульозних клітин і синтез естрогенів [3]. Позитивний зворотний ефект естрогенів зникає, викликаючи порушення розвитку фолікулів і ановуляцію [3].

Високий рівень ПРЛ на ранніх стадіях росту фолікулів пригнічує секрецію Р4, що призводить до дефектів лютеїнової фази [25]. Недостатність лютеїнової фази вважається станом зниження секреції Р4, який є важливим як для секреторної трансформації ендометрія, так і для нормальної імплантації та росту ембріона [26]. Тобто, аномальна активність ПРЛ, як у крові, так і на рівні тканини яєчників, може спричинити безпліддя через механізм ановуляції або рідкої овуляції (олігоовуляції) внаслідок гормонального дисбалансу [9,11, 24, 26, 27, 28]. Гіперпролактинемія є чинником аменореї у 10-20 % невагітних пацієнток [15]. Експериментальні дослідження показують, що високі рівні ПРЛ можуть також додатково впливати на фертильність через зміну функції ендометрія та імплантацію через структурні та імунологічні фактори [21].

За літературними джерелами, поширеність гіперпролактинемії серед жінок становить 0,4 % у невідібраній популяції, 5 % у клініці планування сім'ї, 9 % у жінок із аменореєю у дорослому віці, 17 % серед жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [29].

Поширеність жіночого безпліддя в Україні становить 24,3 %, у тому числі первинного – 5,9 %, вторинного – 18,4 %[30]. Синдром гіперпролактинемії реєструється при жіночому безплідді у 19-40 % випадків та у 36 % осіб серед пацієнток із повторними викиднями [29]. Хоча точна поширеність гіперпролактинемії у безплідних жінок чітко не встановлена, вважається, що вона принаймні в десять разів вища, ніж у загальній популяції [31]. Крім безпліддя, серйозною проблемою при гіперпролактинемії також є повторна втрата вагітності [32, 33]. За даними перехресного дослідження в Північно-Східному Китаї (2023) [4], серед 490 пацієнтів з повторними втратами вагітності у 17,34 % (85/490) чинником викиднів була гіперпролактинемія.

Відомі причини гіперпролактинемії включають фізіологічну гіперсекрецію (вагітність, годування груддю, стрес тощо), гіперсекрецію, спричинену лікарськими засобами (блокатори рецепторів дофаміну, інгібітори синтезу дофаміну, блокатори кальцієвих каналів тощо), гіперсекрецію

гіпофізом (пролактиноми тощо), системні та ендокринні захворювання (ниркова недостатність, печінкова недостатність, первинний гіпотиреоз, СПКЯ, генітальний ендометріоз та ін.) [19, 20, 34].

В умовах збройних конфліктів вагітні належать до однієї з найбільш уразливих груп, що призводить до розвитку несприятливих психофізичних порушень і до збільшення частоти передчасних пологів, затримки розвитку плода (ЗРП), мертвонароджень та інших відстрочених наслідків як для індивідуального, так і для глобального здоров'я [35-38]. Повномасштабна війна в Україні на сьогодні триває більш, ніж три роки й, крім порушення територіальної цілісності, руйнування соціальної інфраструктури, кожен мешканець так чи інакше, знаходиться в небезпеці. Тривожність відчують майже 100 % мешканців країни [35, 39]. Такий стан може стати вагомим чинником гіперпролактинемії у жінок України, тому що реакція на стрес включає вивільнення норадреналіну з різних частин центральної нервової системи, секрецію адреналіну з мозкової речовини надниркових залоз, а також активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Реакція на стрес включає вивільнення ПРЛ, що має важливе клінічне значення, оскільки існують вагомі докази того, що ПРЛ відіграє значну роль у розвитку стрес-індукованої патології, включаючи стрес-індуковану дисфункцію кишкового, трахеального епітеліального бар'єра, серцеву дисфункцію [40].

Гіперпролактинемія може бути зумовлена стрес-індукованими нейроендокринними змінами дофаміну та серотоніну, що впливають на вивільнення ПРЛ [41]. Існує безліч доказів, що підтверджують роль ПРЛ в реакції надниркових залоз на стрес, зокрема, що гіперпролактинемія збільшує секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ) [42-44], викликає гіпертрофію надниркових залоз та збільшує накопичення ефірів холестерину [45]. Крім того, вважається, що гіперпролактинемія підвищує чутливість кори надниркових залоз до АКТГ, що призводить до високого вивільнення кортикостерону навіть за низьких рівнів АКТГ [42]. ПРЛ також може

безпосередньо індукувати стероїдогенез надниркових залоз; було виявлено, що ПРЛ підвищує рівень андрогенів надниркових залоз, дигідроепіандростерону та дигідроепіандростеронсульфату [46], кортизолу та альдостерону [47] та стимулює синтез катехоламінів надниркових залоз [48]. ПРЛ діє через зв'язування G-протеїн-аденілатциклази та продукцію циклічного аденозінмонофосфату [49]. Існує гіпотеза, що вивільнення кортикостерону, індуковане ПРЛ, опосередковується підвищеним виробленням циклічного аденозінмонофосфату [42], а також через активність 3 β -гідроксистероїддегідрогенази [49].

Гіперпролактинемія виявляється у 20-40 % пацієнтів з первинним гіпотиреозом [15].

Ідіопатична, або криптогенна, гіперпролактинемія, за одними даними, реєструється у 40 % випадків гіперпролактинемії [20]. За даними дослідження PROLEARS (2017) [50], найчастіше зустрічається лікарсько-індукована гіперпролактинемія (45,9 %), на другому місці – пухлинна (25 %), на третьому – ідіопатичні форми (15 %). При ідіопатичній гіперпролактинемії рівень ПРЛ підвищений, але дані магнітно-резонансної томографії (МРТ) області гіпофіза із внутрішньовенним контрастуванням не підтверджують наявності аденоми гіпофіза. Для діагностики ідіопатичної гіперпролактинемії необхідно також виключити симптоматичні та медикаментозні гіперпролактинемії.

Існує також функціональна гіперпролактинемія, пов'язана зі стресом, та рефлекторна гіперпролактинемія, пов'язана з механічним подразненням зони ареол, фізичною та сексуальною активністю, гіпоглікемією, тривалим голодуванням тощо [51]. У ряді випадків при високих рівнях ПРЛ, які тривало зберігаються, та розвитку патологічних змін гіпофіза раніше діагностована функціональна гіперпролактинемія може розцінюватися як патологічна [15].

У кожному четвертому спостереженні пацієнток із вторинною аменореєю виявляється пролактинома, доброякісна пролактинсекретуюча аденома гіпофізу. Пролактиноми походять від лактотрофів, є найчастішою причиною гіперпролактинемії і становлять 50 % усіх аденом гіпофіза [13, 52,

53]. Прولاكتиноми мають поширеність в загальній популяції 60-100 випадків/млн, частіше зустрічаються у жінок, особливо у віці від 20 до 50 років [54], реєструються з щорічною частотою приблизно 30 випадків на 100 000 жителів [15]. У бразильському багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь 1234 особи з гіперпролактинемією, пролактини становили 56,2 % випадків [55]. Прولاктини становлять 27-32 % усіх оперованих пухлин гіпофіза, а в осіб віком до 20 років – до 86 % [16]. У дослідженнях аутопсії поширеність пролактином набагато вища, оскільки аденоми гіпофіза були виявлені у 11 % випадків, і майже половина показала позитивний імуногістохімічний (ІГХ) результат на ПРЛ [56].

Мікропролактини (< 10 мм у максимальному діаметрі) є найчастішим типом пролактином і рідко переростають у макропролактини ($\geq$ 10 мм у діаметрі). Гігантські пролактини (макропролактини > 40 мм) зустрічаються рідко. Співвідношення між мікро- та макропролактинами у жінок становить 8:1 [57]. За останні два десятиліття дослідження вказують на вищу поширеність пролактином, ніж передбачалося раніше [52, 58, 59].

Таким чином, гіперпролактинемія – поширений ендокринний розлад функціонального або пухлинного генезу, який має негативний вплив на репродуктивне здоров'я. Вплив вихідної гіперпролактинемії на перебіг вагітності та пологів недостатньо вивчений.

1.2. Роль лактогенних гормонів, естріолу та прогестерону під час вагітності

Вагітність сприяє унікальному імуноендокринному середовищу завдяки дії різноманітних цитокінів і гормонів, які узгоджено беруть участь у толерантності плода та матері, безперервності вагітності та пологах [60]. Під час вагітності реєструється фізіологічна гіперпролактинемія у здорових жінок, але середні рівні ПРЛ при синдромі гіперпролактинемії під час вагітності ще вищі [61, 62].

Лактогенні гормони, головним чином лПЛ та ПРЛ, добре відомі за їхню роль у антенатальній підготовці грудей до лактації, а також – у випадку ПРЛ – у встановленні та підтримці лактації після пологів. Однак ці гормони також відіграють центральну роль у материнському метаболізмі: під час вагітності обидва сприяють інсулінорезистентності, але також, ймовірно, діють як стимули для адаптації функції острівців підшлункової залози матері [62].

У період гестації основними джерелами ПРЛ є гіпофіз матері, плацента (головним чином цитотрофобласт ворсинок і екстраворсинок), децидуальна оболонка та гіпофіз плода, в яких ПРЛ регулюється незалежно. Клітини ендометрія та міометрія, яєчники та імунна система також виробляють додатковий ПРЛ, який виконує головним чином місцеві аутокринні та паракринні функції [14].

ПРЛ, виявлений у сироватці крові матері, походить в основному від її гіпофіза; з іншого боку, підвищення ПРЛ починається на 10-му тижні вагітності. ПРЛ, накопичений в амніотичній рідині, в основному приписується децидуальним клітинам. Після синтезу та секреції децидуальний ПРЛ транспортується через плодові оболонки в амніотичну порожнину, де значно накопичується [7].

Плодові оболонки та плацента створюють гіперпролактинемічне середовище, в якому ПРЛ, синтезований материнською децидуальною оболонкою, транспортується через амніон-хоріон і накопичується в амніотичну порожнину, де плід знаходиться у високій концентрації під час вагітності [7].

ПРЛ, що міститься в навколоплідних водах, не пов'язаний з його надходженням із крові жінки. Концентрація гормону в амніотичній рідині у 5-10 разів перевищує його вміст у сироватці крові вагітної. Максимальний рівень ПРЛ у навколоплідних водах досягається у другому триместрі вагітності у поєднанні з відносно низьким вмістом гормону у сироватці крові матері та плода. ПРЛ, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за своїми хімічними та імунологічними властивостями гіпофізарним, але на відміну від

останнього не схильний до інгібуючої дії дофаміну і його агоністів. Екстрагіпофізарний ПРЛ, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини та спільно з децидуальним релаксином впливає на скорочувальну активність матки під час пологів [63]. Доведено вплив ПРЛ на синтез сурфактанту в легенях та абсорбцію кальцію у кишківнику плода [65].

Рівні ПРЛ коливаються впродовж вагітності в різних відділах фетоматеринського інтерфейсу та демонструють найвищу концентрацію приблизно в другому триместрі вагітності, що збігається з періодом протизапальної відповіді. ПРЛ збільшується в 3-8 разів у першому триместрі та постійно виділяється, поки не досягне 250 нг/мл у третьому триместрі. Перед початком пологів рівень ПРЛ у сироватці крові матері поступово знижується приблизно до 60 нг/мл; ця низька концентрація клінічно асоціюється з першими ознаками пологів і повним розкриттям шийки матки. Після пологів рівні ПРЛ залишаються підвищеними, що сприяє лактотрофічній гіперплазії та розвитку молочних залоз для грудного вигодовування [7, 64].

Потім зниження концентрації ПРЛ збігається зі зміною середовища в бік прозапальної відповіді, що збігається з найнижчими рівнями ПРЛ і початком пологів. ПРЛ сприяє толерантності між матір'ю та плодом протягом усієї вагітності та регулює ріст трофобласту та плацентарний метаболізм, осмотичний тиск у амніотичній порожнині та вроджену імунну відповідь плодової оболонки. Таким чином, ПРЛ є важливим компонентом ендокринного годинника, який контролює адаптацію, необхідну на кожному етапі вагітності, і, зрештою, керує активацією децидуальної оболонки та плодових оболонок для забезпечення успішних пологів [6, 17, 65-67].

ПРЛ також може бути задіяний у різних патологічних станах, пов'язаних з вагітністю [68-73]. Дослідження продемонстрували збільшення антиангіогенних фрагментів ПРЛ в амніотичній рідині та сечі жінок з преєклампсією [72, 73], а також у діабетичних плацентах спостерігалось значне збільшення експресії гена ПРЛ [74]. Було виявлено позитивну

кореляцію між підвищенням рівня ПРЛ на ранніх термінах вагітності та подальшим ризиком гестаційного діабету [75].

Вагітність тягне за собою глибокі фізіологічні та метаболічні адаптації матері для задоволення потреб плода, що росте, та підготовки до лактації. Збільшення інсулінорезистентності на 50–60 % між періодом до вагітності та кінцем третього триместру є фізіологічною зміною під час кожної вагітності (незалежно від толерантності до глюкози) та має важливе значення для пріоритетної доставки глюкози через плаценту для розвитку плода [62, 76].

Гестаційний цукровий діабет може розвинутиися через порушення балансу секреції інсуліну з урахуванням комбінованого ефекту інсулінорезистентності, спричиненої до вагітності та вагітністю, і є дедалі поширенішим станом (вражає від 2 % до 38 % вагітних жінок у всьому світі) [77]. Гестаційний цукровий діабет пов'язаний з численними несприятливими наслідками для матері та плода, включаючи макросомію, прееклампсію та гестаційну гіпертензію, багатоводдя, мертвонародження та неонатальну гіпоглікемію, а також підвищений ризик ожиріння та дисглікемії у потомства протягом усього життя [78]. У жінок з уже існуючим цукровим діабетом (1-го або 2-го типу) надбудована інсулінорезистентність, спричинена вагітністю, посилює встановлену передгестаційну інсулінорезистентність та/або дефіцит, з подібними потенційними ускладненнями [62].

Крім того, гіперпролактинемія, або високий рівень ПРЛ в крові, також пов'язана з підвищеним ризиком втрати вагітності, особливо у тих, хто має в анамнезі звичні викидні [79, 80]. Підвищені рівні ПРЛ активують сигнальний шлях JAK/STAT у клітинах плаценти та децидуальної клітини, що призводить до сильної прозапальної реакції та пов'язаних з нею несприятливих наслідків вагітності [68].

Тісно пов'язаний з ПРЛ лПЛ, або хоріонічний соматомаотропін людини, який є одним із ключових гормонів вагітності і виробляється клітинами синцитіотрофобласта і екстраворсинчастими трофобластними лініями [81]. Вперше лПЛ виявляється в кровообігу матері на 6-му тижні

вагітності, його рівні досягають 5–7 мкг/мл у крові матері в термін, що перевищує рівень будь-якого іншого пептидного гормону під час вагітності, пікова концентрація лПЛ принаймні в 25 разів більша за концентрацію ПРЛ [62, 82]. Швидкість секреції лПЛ найближчим часом становить близько 1 г/день (швидкість значно вища, ніж у будь-якого іншого білкового гормону) [62].

лПЛ діє через рецептор ПРЛ у гіпоталамусі, щоб пригнічувати материнську секрецію ПРЛ через негативний зворотний зв'язок. Ця регуляція негативного зворотного зв'язку зникає на пізніх термінах вагітності, і годування груддю викликає хронічно високі рівні секреції ПРЛ протягом всієї лактації [83]. лПЛ зв'язується з високою спорідненістю з рецептором ПРЛ і все більше визнається, що він відіграє важливу роль у модуляції материнського метаболізму для задоволення енергетичних потреб зростаючого плода [62]. Концентрація лПЛ в крові матері пропорційна масі плаценти і досягає максимуму в останні 4 тижні вагітності. На момент пологів на частку лПЛ припадає 10 % всіх білків, синтезованих плацентою [82].

Оскільки лПЛ походить від плаценти, він також позитивно корелює з вагою при народженні та масою плаценти, що має потенційне клінічне застосування в антенатальному прогнозуванні макросомії та/або затримки росту плода як при метаболічно нормальних, так і при патологічних вагітностях. Вважається, що порушення секреції лПЛ пов'язані зі збільшенням поширеності гестаційних ускладнень, таких як дисфункція плаценти, діабетична ретинопатія [84].

На сьогодні лПЛ вважається гестаційним маркером розвитку плода [84]. Високі рівні материнського лПЛ (найвищий квартиль результатів), виміряні на 18-му тижні вагітності, пов'язані зі значно нижчим ризиком затримки росту плода (ЗРП) порівняно з нижчими квартилями. Крім того, немовлята матерів з найвищими рівнями лПЛ, естрадіолу та специфічного для вагітності β -1 глікопротеїну мають найнижчий ризик ЗРП [134]. Т. Markestad (1997) [86] вимірював рівні лПЛ серійно на 17, 25, 33 та 37-му тижнях вагітності. Він

виявив кореляцію між співвідношенням ваги при народженні (вага при народженні до середньої ваги при народженні для гестаційного віку) та рівнями лПЛ впродовж усієї вагітності. Вимірювання лПЛ виявилися набагато ефективнішими для виключення затримки росту, ніж для прогнозування малого гестаційного віку [86].

P. J. Dutton et al. (2012)[87] виявили значне зниження рівня лПЛ у сироватці крові у жінок, які демонстрували знижені рухи плода та погані перинатальні результати (малий гестаційний вік, передчасні пологи, госпіталізація новонароджених до відділення інтенсивної терапії після пологів). Що ще цікавіше, хоча у пацієток з поганими перинатальними результатами були нижчі рівні лПЛ у сироватці крові, не було жодних розбіжностей в експресії матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) лПЛ у зразках плаценти між ними та тими, у кого були нормальні перинатальні результати [87].

Дані про динаміку рівнів ПРЛ та лПЛ під час вагітності з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемічного синдрому у доступній нам літературі ми не знайшли.

Стимулююча роль естрогенів в секреції ПРЛ та проліферації лактотрофних клітин добре відома з точки зору фізіології [88]. Під час гестації Е3 є естрогеном, що переважає в крові та сечі вагітних жінок. Більшість циркулюючого Е3 (90 %) утворюється в плаценті з дегідроепіандростерону сульфату, синтезованого в надниркових залозах плода і перетвореного в Е3 печінкою плода і плацентою, тому рівень Е3 є маркером не тільки наявності хромосомної патології плода (входить до комплексу біохімічного пренатального скринінгу другого триместру з альфа-фетопротейном (АФП) та β -хоріонічним гонадотропіном людини (β -ХГЛ)), а також стану плода та фетоплацентарного комплексу (разом з рівнями лПЛ) [89]. Естрогени та їх рецептори широко поширені в мозку, що розвивається, як у чоловіків, так і у жінок, і регулюють багато процесів нейророзвитку, включаючи синаптогенез, апоптоз і нейрональну диференціацію. Низький рівень Е3 в материнській сироватці

крові впродовж другого триместру вагітності значно підвищує ймовірність аутизму у плода [90].

Основною функцією ЕЗ є регуляція матковофетоплацентарного кровотоку завдяки вазодилатуючому ефекту. Це необхідно для забезпечення плода життєво важливими речовинами для нормального зростання та розвитку. Естрогени сприяють накопиченню в міометрії контрактильних білків, таких як актин і міозин, і фосфорних сполук, що забезпечують утилізацію вуглеводів міометрієм. Естрогени забезпечують зростання вагітної матки, шийки матки, піхви, молочних залоз. Високий рівень естрогенів до кінця вагітності стимулює утворення щільних контактів між клітинами міометрія, сприяючи проведенню збудження та пологової діяльності [91].

М. С. Diaz et al. (1989) [92] досліджували на самках щурів вплив ЕЗ на рівень ПРЛ та ЛГ у сироватці крові, на реакцію гіпофіза на тирео-релізінг гормон (ТРГ) та ЛГ-релізінг гормон (ЛГ-РГ), а також на синтез і вивільнення ПРЛ з передньої долі гіпофіза. Було виявлено, що підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові після введення Е2 пов'язане зі збільшенням глутаміндекарбоксилази (ГАД) та трансамінази γ -аміномасляної кислоти (ГАМК-Т) у гіпоталамусі. Таким чином, було проведено дослідження впливу Е2 та ЕЗ на секрецію ПРЛ та на ГАД, ГАМК-Т та ГАМК у гіпоталамусі та передній долі гіпофіза. В базальних та стимульованих ТРГ умовах ЕЗ підвищував рівень ПРЛ у сироватці крові, знижував базальний рівень ЛГ у сироватці крові та посилював реакцію на ЛГРГ з точки зору вивільнення ЛГ. Е2 та ЕЗ збільшували синтез та вивільнення ЗН-ПРЛ з геміпітуїтарних залоз в інкубаціях попередньо оброблених тварин. Обидва естрогени індукували гіперпролактинемію одночасно зі збільшенням активності ГАД та ГАМК-Т у гіпоталамусі. ЕЗ збільшував концентрацію ГАМК у гіпоталамусі, але не змінював концентрацію ГАМК у гіпофізі. Ці результати показують, що ЕЗ у відносно високих дозах активно збільшує синтез та вивільнення ПРЛ та знижує рівень ЛГ у сироватці крові; він також може змінювати реакцію гіпофіза на стимуляцію ТРГ та ЛГ-РГ [92]. Динаміка рівнів ЕЗ під час

вагітності при наявності гіперпролактинемічного синдрому у жінок недостатньо вивчена.

Дослідження останніх років виявили, що навіть жінки з регулярними овуляторними циклами можуть бути схильними до недостатності лютеїнової фази, викликаній нездатністю жовтого тіла виробляти достатню кількість Р4 або нездатністю ендометрія адекватно реагувати на циркулювальний Р4 [93]. Недостатність виробки Р4 жовтим тілом при синдромі гіперпролактинемії у першому триместрі вагітності може приводити до мимовільного переривання вагітності на ранніх термінах гестації.

Р4 викликає токолітичний та імуносупресивний ефект у ділянках контакту між плодовим та материнським відділами. Разом з ХГЛ та кортизолом він також пригнічує тканинну реакцію, опосередковану Т-лімфоцитами [94-96]. Це називається фетоматеринською взаємодією. Материнська імунна відповідь відіграє ключову роль під час імплантації, а також у підтримці ранньої вагітності, оскільки материнські імунні клітини не повинні атакувати або відторгати плід під час вагітності. Протизапальні ефекти Р4 відіграють значну роль. Якщо Р4 достатньо, лімфоцити вагітності секретують так званий прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF), білок з інгібуючим впливом на клітинно-опосередковані імунні реакції. Він індукує пригнічення Т-клітинних реакцій та пригнічує натуральні кілерні клітини (NK-клітини) [97]. Було показано, що Р4 має токолітичний ефект у міометрії. Його ефект залежить від концентрації, причому лише високі дози мають токолітичну дію на ранніх термінах вагітності. Адекватні концентрації в міометрії здатні протидіяти стимулюючій активності простагландинів та окситоцину [97, 98]. Вважається також, що під час вагітності Р4 діє як імуномодулюючий агент через специфічний локально продукований білок PIBF трьома способами: (1) індукуючи захисний від вагітності зсув з прозапальних Th1-клітинно-залежних цитокінів, (2) пригнічуючи активність NK-клітин у вагітній матці та (3) збільшуючи синтез асиметричних антиабортивних антитіл [251].

Дійсно, важливість P4 під час вагітності відображається в його назві, яка походить від латинського *pro gestationem*. Він сприяє гніздованню бластоцист і є необхідним для підтримки вагітності [95]. Через внутрішньоклітинні рецептори P4 стабілізує активність ендометрія. Він має вирішальне значення протягом першого триместру, що підтверджується тим фактом, що використання антагоністів P4 або порушення вироблення P4 у жовтому тілі призводить до викидня в першому триместрі [100,101]. Протягом наступних двох триместрів точні функції P4 менш зрозумілі, але його рівні залишаються на 1-2 порядки вищими протягом усієї вагітності порівняно з рівнями у невагітних жінок та зниженням після народження плаценти [102].

Таким чином, для розуміння нейроімуноендокринних подій під час гестації та функціонального стану фетоплацентарної системи у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії, на нашу думку, доцільним є визначення динаміки рівнів таких лактогенних гормонів як ПРЛ, ЛПЛ, а також вільного Е3 і P4 в динаміці гестаційного процесу, а також співставлення їх з результатами вагітності. Такі дані в існуючій літературі обмежені.

1.3. Особливості перебігу вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії

Сучасні технології та нові лікарські препарати дозволяють успішно лікувати синдром гіперпролактинемії, у тому числі й один з основних його проявів – безпліддя. Встановлено, що частота відновлення овуляції істотно вища при використанні сучасних дофаміноміметиків. Застосування агоністів дофаміну супроводжується високою частотою настання вагітності у хворих з синдромом гіперпролактинемії, але дані літератури з цього питання вкрай нечисленні. Це свідчить про актуальність проблеми з вивчення перебігу гестаційного процесу та пологів у пацієнток із синдромом гіперпролактинемії.

Дані наукових досліджень про особливості перебігу вагітності та пологів у пацієток із гіперпролактинемією досить суперечливі. Так, за даними одних дослідників, перебіг вагітності та стан новонароджених у пацієток з гіперпролактинемією відповідає таким у здорових жінок [103 105].

На думку інших дослідників, наявність гіперпролактинемії у вагітних призводить до збільшення частоти ускладнень гестації, пологів, післяпологового періоду [68]. Численні дослідження пов'язують підвищений рівень ПРЛ в материнській сироватці, навколоплідних водах або цервіковагінальних виділеннях з втратою вагітності та/або передчасними пологами [20, 79, 80, 106-108]. Хоча ПРЛ є важливим для вагітності, дослідження показують, що підвищений рівень ПРЛ у сироватці крові пов'язаний з несприятливими наслідками вагітності, включаючи викидні, передчасні пологи та прееклампсію [68].

Провідним ускладненням вагітності при гіперпролактинемії є плацентарна дисфункція, пов'язана з клінічною та етіопатогенетичною гетерогенністю захворювання, але частота субкомпенсованих форм розвитку плацентарної дисфункції та важких форм прееклампсії у третьому триместрі вагітності відповідає даним у групах підвищеного перинатального ризику, до яких належать всі жінки з проблемами репродукції. Показники частоти загрози переривання вагітності у пацієток з гіперпролактинемією мають широкий діапазон, а частота мимовільних викиднів у різних дослідженнях варіює від 7,2 % до 32 %, частота вагітності, що не розвивається, досягає 80 % [103, 105, 109, 110].

Протягом останніх десятиліть у вітчизняній та іноземній літературі є нечисленні фундаментальні дослідження [20, 79, 111, 112], присвячені визначенню особливостей перебігу вагітності та наслідків вагітності після лікування безпліддя у жінок з гіперпролактинемією. Крім того, результати нечисленних наукових праць, присвячених цій темі, часто мають суперечливий характер.

Немає єдності і щодо даних частоти та структури ускладнень пологів у пацієток із гіперпролактинемією. Була показана більш висока частота несвоєчасного виливу навколоплідних вод (25-47 %) та розвитку аномалій пологової діяльності у пацієток із гіперпролактинемією (36-72 %). Особливістю пологів у жінок з гіперпролактинемією та безпліддям на сучасному етапі є висока частота оперативного розродження (до 80 %), хоча багато дослідників вважають, що синдром гіперпролактинемії будь-якого генезу сам по собі не є показанням до операції кесаревого розтину [113].

Таким чином, на думку більшості дослідників, жінки з синдромом гіперпролактинемії в період гестації є групою ризику розвитку акушерської та перинатальної патології. Однозначно, що під час вагітності пацієнтки з гіперпролактинемією як пухлинного, так і непухлинного генезу вимагають особливої уваги та повинні знаходитися під систематичним кваліфікованим наглядом акушера та ендокринолога, а при макроаденомах ще й нейрохірурга.

1.4. Ведення вагітних з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії

У жінок синдром гіперпролактинемії є частою причиною ановуляторних циклів і безпліддя, але фертильність часто можна відновити шляхом лікування агоністами дофаміну [114]. Агоністи дофаміну (в першу чергу бромокриптин і каберголін) є терапією першої лінії, оскільки вони регулюють МЦ та можуть зменшити розмір пролактиноми гіпофіза, відновлюючи нормальний рівень ПРЛ [59].

Однак існують деякі серйозні занепокоєння щодо лікування ПРЛ за допомогою агоністів дофаміну під час зачаття та вагітності.

Під час вагітності гіпофіз зазнає глобальної гіперплазії через прогресуюче підвищення рівня естрогенів у сироватці крові, що може призвести до збільшення об'єму пролактином з потенційним мас-ефектом та зниженням або втратою зору [115 116]. Ризик збільшення пухлини може

виникати у 3 % пацієнтів з мікроаденомами, 32 % у пацієнтів з макроаденомами, які раніше не оперувалися, та у 4,8 % у пацієнтів з макроаденомами, які попередньо пройшли абляційне лікування [115]. Апоплексія гіпофіза є рідкісним гострим ускладненням аденом, що потребує спостереження, а в деяких випадках – хірургічного втручання [116].

Міжнародна медична спільнота має досвід спостереження за жінками, у яких вагітність настала і пролонгувалася на фоні прийому бромокриптину.

F. Hirahara et al. (1998) [13] вивчали роль гіперпролактинемії в патогенезі звичного мимовільного викидня. З групи з 352 жінок зі звичними спонтанними викиднями автори виявили 64 пацієнтки з порушенням ПРЛ, яке не було пов'язане з будь-якими іншими етіологічними аномаліями, включаючи порушення функції яєчників або ендокринологічні порушення, такі як дисфункція лютеїнової фази, СПКЯ, гіперсекреція ЛГ, галакторея або порушення функції щитовидної залози. Відновлення рівня ПРЛ у вагітних проводили за допомогою бромокриптину. Відсоток успішних вагітностей був вищим у групі, яка отримувала бромокриптин, ніж у групі, яка не отримувала бромокриптин (85,7 % проти 52,4 %, $P < 0,05$). Рівень ПРЛ в сироватці крові на ранніх термінах вагітності (5–10 тижнів вагітності) був значно вищим у пацієнток, які втратили вагітність (31,8–55,3 нг/мл), ніж у пацієнток, чії вагітності були успішними (4,6–15,5 нг/мл, $P < 0,01$ або $P < 0,05$). Автори зробили висновок, що відповідний рівень ПРЛ в крові може відігравати важливу роль у підтримці ранньої вагітності, особливо у випадках звичного невиношування вагітності з гіперпролактинемією.

За даними M. E. Molitch (1999) [117], бромокриптин застосовувався при більш, ніж 6 000 вагітностей, при цьому не збільшилася частота вроджених аномалій, викиднів. Вважається, що бромокриптин проникає крізь плаценту [118]. Дослідження дітей, які зазнали впливу бромокриптину в утробі матері, продемонструвало нормальний психологічний розвиток у віці до дев'яти років [119].

D. Maiter (2016) [120] вказує, що як бромокриптин, так і каберголін продемонстрували хороший профіль безпеки при застосуванні на ранніх термінах вагітності. Зокрема, дані про вплив каберголіну на плід або ембріон протягом перших тижнів вагітності вже були зареєстровані у понад 900 випадках, і це свідчить про безпеку каберголіну в цьому контексті. Не спостерігається збільшення частоти спонтанних викиднів, передчасних пологів, багатопліддя або вад розвитку новонароджених, а подальші дослідження дітей протягом 12 років після впливу каберголіну на плід не виявили жодних фізичних або розвиткових аномалій.

У літературі широко показано, що порівняно із загальною популяцією бромокриптин не збільшує кількість викиднів, передчасних пологів, багатоплідної вагітності або вроджених вад [114, 121-123]; крім того, доступна інформація про безпеку каберголіну є заспокійливою, хоча конкретних даних залишається мало [114,123-125].

Каберголін почав використовуватися для лікування безпліддя, асоційованого із синдромом гіперпролактинемії, на 20 років пізніше бромокриптину. Цей препарат – похідне ерголіну з високою спорідненістю до рецепторів D2. Він має дуже тривалий період напіввиведення і може пригнічувати рівень ПРЛ на термін до 120 днів. Початкова доза становить 0,25 мг один-два рази на тиждень. Каберголін зазвичай краще переноситься, ніж бромокриптин, із меншою кількістю побічних ефектів [126]. За первинними даними, прийом цього препарату також не призводить до збільшення частоти вроджених вад розвитку або спонтанних викиднів [24, 109, 127]. Отримані результати низки досліджень дозволили фірмі-виробнику Pfizer у 2012 році змінити інструкцію щодо застосування препарату Достінекс, зняти обмеження його прийому при плануванні вагітності.

N. Prencipe et al. (2024) [13] показали, що не було зареєстровано жодних випадків вад розвитку у дітей, народжених жінками, які отримували бромокриптин або каберголін, що узгоджується з результатами попередніх досліджень [128]. Крім того, відсоток передчасних пологів був порівнянним із

загальною популяцією (13,7 % проти 12,7 %), як і відсоток дітей з низькою вагою при народженні (8,6 % проти 8 % у загальній популяції) [129]. Крім того, у випадку жінки, яка приймала бромокриптин протягом усієї вагітності, ускладнень виявлено не було.

Хоча бромокриптин та каберголін здаються безпечними під час вагітності, дані про вплив дофаміну на плід під час вагітності, за даними застосування бромокриптину, в 10 разів перевищують дані про каберголін, без жодного зв'язку з підвищеним ризиком втрати вагітності та передчасних пологів [115, 130]. Застосування бромокриптину під час вагітності підвищує ризик розвитку раннього токсикозу, але знижує частоту втрати плода. Каберголін зазвичай переважає над бромокриптином через його вищу ефективність та переносимість [115].

Продовжує обговорюватися питання часу відміни антипролактинових препаратів при настанні вагітності. Міжнародне наукове ендокринологічне суспільство рекомендує інструктувати жінок з будь-яким генезом гіперпролактинемії, щоб вони припинили прийом агоністів дофаміну відразу за фактом настання вагітності [59]. Рекомендації базуються на постулаті: ризик для плода при прийомі препаратів вищий, ніж ризик росту пухлини під час вагітності. Крім того, є дані, що низький рівень ПРЛ в ембріональну стадію розвитку плодового яйця може призвести до вагітності, що не розвивається, і мимовільного викидня, а в третьому триместрі вагітності ~ до порушення функції плаценти, зниження синтезу сурфактанту, розвитку респіраторного дистрес-синдрому у новонародженого.

Інші вчені вважають, що пацієнткам з пухлинним генезом гіперпролактинемії, особливо при макроаденомах, ризик зростання яких під час вагітності має місце у 20-30 % випадків, доцільно продовжити терапію агоністами дофаміну під час вагітності, особливо якщо пухлина має інвазивне зростання або впливає на хіазму зорових нервів [130].

Незважаючи на демонстрацію того, що агоністи дофаміну, які використовувалися у прегравідарному періоді та під час вагітності, є

безпечними препаратами, Ендокринне товариство (2011) рекомендує негайне призупинення медикаментозної терапії після підтвердження вагітності як запобіжний захід [59].

Останні рекомендації Гіпофізарного товариства (2023) [52] також рекомендують відміну агоністів дофаміну для пацієнток з мікропролактиномами та інтраселярними макропролактиномами, як тільки вагітність буде підтверджена. Однак вони допускають можливість продовження агоністами дофаміну терапії у випадку експансивної/інвазійної макроаденоми [52].

Що стосується італійського законодавства, прийом каберголіну слід навіть перервати після відновлення овуляторних циклів, щонайменше за місяць до передбачуваного зачаття, або негайно, під час підтвердженої вагітності. Можливість припинення лікування після встановлення вагітності впливає з обмеженої серії з 329 вагітностей, що свідчить про те, що вплив каберголіну на плід на ранніх термінах вагітності не викликає жодного збільшення ризику викидня чи вад розвитку плода [103].

Іншим важливим аспектом є можливий вплив вагітності та годування груддю на прогресування пролактиноми. Фактично, деякі дослідження [24, 131-133] показали, що 10-68 % жінок з пролактиномою або ідіопатичною гіперпролактинемією відчують ремісію захворювання після вагітності. Грудне вигодовування також, здається, не збільшує ризик біохімічної та органічної резистентності або погіршення перебігу захворювання [24, 131-133].

За даними F. Hirahara et al. (1998) [79], безперервне лікування бромокриптином до дев'ятого тижня вагітності жінок з ідіопатичною гіперпролактинемією зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі значно зменшує кількість спонтанних викиднів [79]. Відсоток успішних вагітностей був вищим у групі, яка отримувала бромокриптин, ніж у групі, яка не отримувала бромокриптин (85,7 % проти 52,4 %, $P < 0,05$). Рівень ПРЛ в сироватці крові на ранніх термінах вагітності (5-10 тижнів вагітності) був

значно вищим у пацієнток, які втратили вагітність (31,8-55,3 нг/мл), ніж у пацієнток, чий вагітності були успішними (4,6-15,5 нг/мл, $P < 0,01$ або $P < 0,05$). Автори зробили висновок, що відповідний рівень ПРЛ в крові може відігравати важливу роль у підтримці ранньої вагітності, особливо у випадках звичного невиношування вагітності з гіперпролактинемією.

На думку деяких авторів, при патологічній гіперпролактинемії може виникнути вторинна лютеїнова недостатність внаслідок дисфункції гіпофіза [9, 25, 26, 134]. Умови, пов'язані з недостатньою секрецією Р4 жовтим тілом, можуть вплинути на результати вагітності, оскільки достатня кількість Р4 необхідна для секреторної трансформації ендометрія та нормальної імплантації та росту ембріона [32, 134].

За даними К. Sokhadze et al. (2020) [135], включення дидрогестерону в лікування для підтримки лютеїнової фази після овуляції. відновлені принаймні протягом трьох МЦ до та в першому триместрі вагітності, значно покращують результати вагітності. Таких ускладнень вагітності, як загроза передчасних пологів, плацентарна недостатність, прееклампсія, було мало.

У дослідженні К. Sokhadze et al. (2020) [135] у жінок з ідіопатичною гіперпролактинемією до лікування рівень Р4 був знижений, а після нормалізації рівня ПРЛ спостерігалось його достовірне підвищення. У трьох випадках відбулася втрата вагітності. У всіх інших випадках вагітність закінчилася живим здоровим новонародженим.

За дослідженням Н. Carp (2012) [136], лікування дидрогестероном є певною мірою емпіричним, однак результати систематичного огляду показали, що його використання знижує ймовірність спонтанних викиднів на 47% порівняно зі стандартною керованою вагітністю, і в цілому знижує абсолютний рівень втрати вагітності на 11 % [136].

Застосування дидрогестерону також знижує частоту подальшої втрати вагітності у жінок зі звичним невиношуванням вагітності [137, 138].

Згідно з даними інших авторів, пероральний прийом дидрогестерону покращує наслідки вагітності у жінок зі звичним невиношуванням вагітності [138-141].

У 2023 р. опубліковано Рекомендації належної практики застосування препаратів Р4 в менеджменті звичного викидня в першому триместрі Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO) [142]:

- застосування перорального гестагену під час вагітності може розглядатися, оскільки, очевидно, є позитивний вплив на звичний викидень у першому триместрі;
- застосування вагінального прогестерону під час вагітності не рекомендується, оскільки немає позитивного впливу на звичний викидень у першому триместрі;
- оскільки немає чітких доказів побоювань щодо профілю безпеки або аномалій плода в разі застосування прогестагенів (перорального/ін'єкційного/вагінального/ректального тощо) під час вагітності, їхнє призначення емпірично або в межах досліджень не протипоказане [142].

Протягом багатьох років обговорювалося питання доцільності контролю рівня ПРЛ під час вагітності. Ряд дослідників вважав недоцільним визначити рівень ПРЛ під час вагітності, оскільки вагітність – стан фізіологічної гіперпролактинемії. Інші автори, які вивчали динаміку рівня пролактину у вагітних з вихідною гіперпролактинемією, дійшли висновку, що концентрація рівня ПРЛ під час вагітності у здорових пацієнток та пацієнток з вихідною гіперпролактинемією, особливо пухлинного генезу, значно відрізняються. У зв'язку з цим, необхідний моніторинг рівня ПРЛ під час вагітності, як з метою ранньої діагностики зростання пухлини та дистресу в системі мати-плацента-плід, так і для можливості титрування дози бромокриптину в період гестації та зниження його пригнічуючого ефекту на розвиток та функціонування плаценти. Клінічні практичні рекомендації міжнародного ендокринологічного

товариства з діагностики та лікування гіперпролактинемії вказують на недоцільність визначення рівня ПРЛ під час вагітності [59].

На думку деяких вчених, такі рекомендації як скасування терапії агоністами дофаміну у жінок з пролактиномами після підтвердження факту вагітності, необхідність проведення рутинного дослідження полів зору з подальшим проведенням МРТ головного мозку без контрастування за наявності сильних головних болів або порушень полів зору при вагітності, лікування пацієнток із симптомами зростання пролактиноми під час вагітності бромокриптином мають низький рівень доказовості і не завжди можуть бути використані у практиці [143, 144].

Ні у вітчизняній, ні в іноземній літературі ми не виявили комплексного аналізу стану фетоплацентарної системи у вагітних з вилікуваним безпліддям, зумовленим гіперпролактинемією. У зв'язку з цим практично не існує єдиних науково-обґрунтованих підходів до ведення вагітності та пологів у пацієнток із синдромом гіперпролактинемії.

Таким чином, в даний час існує необхідність проведення на сучасному науковому та методичному рівні комплексного дослідження перебігу передгравідарного періоду, гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, особливостей перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим пухлинним та непухлинним варіантами синдрому гіперпролактинемії та розробки науково-обґрунтованих підходів до ведення вагітності та пологів у зазначеного контингенту жінок.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн та матеріал дослідження

Робота виконувалася впродовж 2021-2025 років на базі ОНМедУ (ректор академік НАМНУ, д.мед.н., проф. В. М. Запорожан), кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ (зав. каф. – проф., д.мед.н. І. З. Гладчук); Центру перинатальної допомоги КНП «Міської клінічної лікарні № 10» ОМР (головний лікар – проф., д.мед.н. Т. М. Москаленко); Університетської клініки «Центр реконструктивної та відновної медицини» ОНМедУ (директор – доцент, к.мед.н. С. В. Бусел); ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (директор – к.мед.н. І. Л. Захаренко), ТОВ «Аірмед» (директор – О. П. Єфіменко). Лабораторні дослідження виконувалася в сертифікованих лабораторіях клінічних баз ОНМедУ. Морфологічні дослідження проводилися на базі КНП «Одеське обласне патологоанатомічне бюро» ОМР (начальник – к.мед.н. В. П. Бурлаченко).

Була запропонована наступна робоча гіпотеза.

1. У жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії вагітність характеризується збільшенням частоти ускладнень гестації, пологів, післяпологового періоду. Провідним ускладненням вагітності при синдромі гіперпролактинемії пухлинного і непухлинного генезу є плацентарна дисфункція, пов'язана з клінічною та етіопатогенетичною гетерогенністю захворювання, що формує групу ризику вагітних щодо її розвитку.

2. Виділення вагітних із синдромом гіперпролактинемії до групи ризику розвитку хронічної плацентарної дисфункції диктує необхідність динамічного дослідження гормональних параметрів та показників кровоплину фетоплацентарного комплексу для своєчасної корекції виявлених порушень.

3. Персоналізований підхід до лікування плацентарної дисфункції, заснований на індивідуальному призначенні гестагенної корекції, агоністів дофаміну, курсів метаболічної терапії, покращує перинатальні результати.

Дослідження включало 3 етапи.

На першому етапі проведено лікування у 146 осіб з синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, який був основним чинником безпліддя. Діагноз мікропролактиноми ставили згідно з критеріями міжнародних рекомендацій [40, 41], а ремісію захворювання визначали як збереження біохімічної та клінічної нормалізації щонайменше через 1 рік після відміни терапії.

З дослідження були виключені жінки з СПКЯ, патологією щитоподібної залози, гіперплазією кори надниркових залоз, з макропролактиномами, гіперпролактинемією на тлі прийому лікарських препаратів. Інші етіологічні чинники (такі як анатомічні, генетичні, імунологічні, інфекційні та інші ендокринологічні фактори, чоловічий фактор) безпліддя вважалися критеріями виключення з дослідження. Обстежені пацієнтки припинили прийом агоністів дофаміну одразу після відновлення овуляції або настання вагітності.

123 із 146 (84,25 %) пацієнтки з настанням вагітності були взяті до подальшого спостереження і склали групу В. У контрольну групу К увійшли 30 жінок без нейроендокринних порушень, які звернулися для передгравідарного обстеження та підготовки і в наступному завагініли. Проведений ретроспективний аналіз результатів клініко-анамнестичного та гормонального обстеження на передгравідарному етапі за даними медичної документації осіб груп В і К.

Таким чином, на першому етапі був сформований матеріал подальшого дослідження, який склали 123 вагітні групи В з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу. У групі В було виділено 2 групи: основна група О з 66 вагітних, які у подальшому велися за запропонованою методикою ведення вагітності, група порівняння П з 57

вагітних, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. У групах О і П було виділено по 2 групи в залежності від генезу синдрому гіперпролактинемії: групи ОА (29 осіб) і ПА (21 особа) з мікропролактиномами, групи ОГ (37 осіб) і ПГ (36 осіб) з ідіопатичною гіперпролактинемією. Групу К склали 30 вагітних без нейроендокринних порушень (рис. 2.1).



Рис.2.1. Матеріал проспективного дослідження

На другому етапі проведено проспективне комплексне обстеження в динаміці гестаційного періоду 57 вагітних групи П з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії і 30 умовно здорових вагітних контрольної групи К без нейроендокринних порушень, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності: визначені сироваткові рівні лактогенних гормонів, Р4 та ЕЗв, особливості матковофетоплацентарного кровоплину, вивчені гістологічні особливості абортівного матеріалу та послідів. У групі П виділені група ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза і група ПГ (n=36) – з ідіопатичною гіперпролактинемією.

Проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортівного матеріалу від жінок групи П з мимовільними викиднями у терміні 5-12 тижнів, які склали

групу П1, та 22 послідів від жінок групи П, які склали групу П2. Контролем слугували 10 зразків абортівного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від породіль без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності контрольної групи К, які склали групу К2 (рис. 2.2).



Рис.2.2. Матеріал патогістологічного дослідження

На підставі отриманих результатів сформована концепція розвитку гестаційних плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності внаслідок формування дисфункції плаценти у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Розроблена методика ведення вагітності у цього контингенту осіб для профілактики та лікування плацентаасоційованих ускладнень та покращення перинатальних наслідків.

На третьому етапі проведений порівняльний аналіз результатів вагітності та пологів в залежності від методики ведення гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Вагітні основної групи О (n=66) велися за запропонованою методикою ведення вагітності, вагітні групи порівняння П (n=57) велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. Проведено порівняння результатів

між групами ОА (n=29) і ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза та групами ОГ (n=37) і ПГ (n=36) з ідіопатичною гіперпролактинемією.

2.2. Методи дослідження

У роботі застосовані наступні: клініко-анамнестичні, антропометричні, загальні клініко-лабораторні, внутрішнє та зовнішнє акушерське обстеження, імунохімічні, імуноферментні, інструментальні, морфологічні, статистичні методи дослідження.

Клініко-анамнестичні методи. Усі вагітні були обстежені відповідно Наказу МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»». Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнтки підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалено біоетичним комітетом Одеського національного медичного університету МОЗУ.

У всіх жінок вивчали показники менструального здоров'я та репродуктивного анамнезу, індекс маси тіла (ІМТ), гірсутнє число. Овуляцію визначали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) шляхом фолікулометрії та визначення наявності жовтого тіла на 21-23-й день МЦ.

Усім пацієнткам імунохімічним методом на аналізаторі AIA 900 (TOSOH Bioscience, Японія) визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та вільного тироксину (Т4в) в сироватці крові, а також проводили УЗД щитоподібної залози. За результатами цих досліджень була виключена гіперпролактинемія, що розвинулася внаслідок патології щитоподібної залози.

СПКЯ, як одну з найпоширеніших причин гіперпролактинемії, було виключено на основі консенсусних діагностичних критеріїв Міжнародної науково-обґрунтованої настанови з оцінки та лікування СПКЯ 2023 р. [9].

На підставі імуноферментного дослідження на аналізаторі «Multiskan EX» "(Thermo Labsystems (Shanghai) Co., Ltd.", Китай) за допомогою тест-систем

Demeditec (Німеччина) у сироватці крові концентрації 17-гідроксипрогестерону (17(OH)P) та тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) – дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-С) виключали вроджену гіперплазію надниркових залоз.

Жінок з макропролактиномами було виключено при дослідженні гіпоталамо-гіпофізарної області головного мозку за допомогою МРТ у T1- і T2-зважених послідовностях в корональній і сагітальній площині, без і з гадолінієм, з застосуванням динамічної техніки.

При зверненні пацієнток з приводу відновлення репродуктивної функції перед початком та після закінчення лікування гіперпролактинемії агоністами дофаміну імунохімічним методом на аналізаторі AIA 900 (TOSOH Bioscience, Японія) визначали базальні сироваткові рівні ПРЛ, ФСГ, ЛГ, Е2, Тв на 2-3-й день МЦ, Р4 на 21-22-й день за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). У випадках аменореї та олігоменореї проводили гормональне дослідження у зазначені раніше дні після індукції менструації.

У терміни вагітності 11-12 тижнів, 18-20 тижнів, 30-31 тиждень і 36-37 тижнів, коли вагітні з'являлися для планових обстежень, проводилося імунохімічне визначення сироваткових рівнів ПРЛ, ЛПЛ, Р4 і некон'югованого Е3 на імунофлюоресцентному аналізаторі AIA 900 (TOSOH Bioscience, Японія): ПРЛ і Р4 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія), ЛПЛ – тест-систем ELISA, Innovation Beyond Limits International (IBL) Tecan Group (Німеччина), Е3в – тест-систем Immulite 2000 XPi (Siemens Healthineers Headquarters, Німеччина).

Для визначення стану матковофетоплацентарної системи під час вагітності проводили доплерівське дослідження пульсативного індексу (ПІ) кровотоку маткових артерій у терміні 11-12, 29-31 і 36-37 тижнів, ПІ пуповинної артерії, середньої мозкової артерії та венозної протоки у 29-31 і 36-37 тижнів. Оцінювали цереброплацентарне співвідношення для оцінки розподілу кровотоку між мозком і плацентою у відповідь на потенційну

недостатність кисню. Його розраховували шляхом відношення ПП в середній мозковій артерії плода до ПП у пуповинній артерії [145].

Для кожного пацієнта були проаналізовані комп'ютеризовані медичні записи; дані також були інтегровані під час амбулаторного відвідування або, за відсутності такої можливості, телефонного інтерв'ю. Оцінювали клінічні дані та дані про вагітність (результат, тип пологів, ускладнення, грудне вигодовування), вплив агоністів дофаміну (тривалість впливу, початкова доза, максимальна доза) і розвиток дитини (ускладнення при пологах, вага при народженні, оцінка за шкалою Апгар, вади розвитку, відхилення постнатального розвитку). Дані щодо стану здоров'я дитини були зібрані шляхом інтерв'ю з пацієнтками дослідження.

Дані про рівні ПРЛ до проведення лікування гіперпролактинемії, найнижчі рівні ПРЛ до вагітності, розміри пролактином за даними МРТ або комп'ютерної томографії в динаміці передгравідарного спостереження були включені на підставі представленої пацієнтками медичної документації.

Отримані посліди зважували, вимірювали товщину плаценти. Зразки абортівного матеріалу та послідів поміщали в нейтральний 10 % забуферений розчин формаліну (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації шматочки заливали до парафіну за стандартною методикою. На ротаційному мікроскопі виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 4 мкм, які потім фарбували гематоксиліном та еозином за стандартною методикою. Під час світлової мікроскопії з використанням мікроскопів EuromexCEPііScore (Нідерланди) та GranumL30 (Китай) оцінювали ступень децидуалізації строми ендометрія, інвазії цитотрофобласта і гестаційного ремоделювання ендометріальних сегментів, тип хоріальних ворсин, стан епітеліального покриву і строми, ступінь васкуляризації, будову плаценти і амніотичних оболонок.

Вихідні характеристики всіх пацієнток, включених до дослідження, узагальнювали з використанням середніх значень (M) і похибок стандартних відхилень ($\pm$ SEM), а також показників і відсотків для двійкових і

категоріальних даних. Міжгрупові відмінності особистих і клінічних характеристик на момент встановлення діагнозу оцінювали за t-критерієм Стьюдента, U-тестом Манна-Уїтні, дисперсійним аналізом і тестом Краскела-Уолліса для безперервних змінних. Для категоріальних змінних застосовувався критерій χ^2 -квадрат або точний критерій Фішера, де це доречно, враховуючи нормальність за допомогою тесту Шапіро-Уїлка та кількості незалежних груп. Також розраховували відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ), представляли як ВШ [95 % ДІ]. Результати вважалися вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ ВНАСЛІДОК СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ НЕПУХЛИННОГО ТА ПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ НА ПЕРЕДГРАВІДАРНОМУ ЕТАПІ

Середній вік пацієнток у досліджуваних групах на момент настання вагітності вірогідно між групами не відрізнявся: у групі О він склав $(27,61 \pm 0,34)$ року, у групі П – $(28,16 \pm 0,38)$ року проти $(27,50 \pm 0,46)$ року у групі К ($p > 0,05$). Як видно з табл. 3.1, вірогідної різниці за віком між групами ОА і ПА, ОГ і ПГ, а також між ОА і ОГ та ПА і ПГ не встановлено (табл. 3.1),

Таблиця 3.1.

Вікові характеристики обстежених пацієнток з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії на момент настання вагітності

Група	Вік, $M \pm SEM$, роки	Вік < 30 років, n (%)	Вік $\geq$ 30 років, n (%)
В, n=123	$27,86 \pm 0,26$	88(71,54)	35(28,46)
О, n=66	$27,61 \pm 0,34$	49(74,24)	17(25,76)
ОА, n=29	$27,17 \pm 0,47$	24(82,76)	5(17,24)
ОГ, n=37	$27,95 \pm 0,49$	25(67,67)	12(32,43)
П, n=57	$28,16 \pm 0,38$	39(68,42)	18(31,58)
ПА, n=21	$27,86 \pm 0,67$	13(61,90)	8(38,10)
ПГ, n=36	$28,33 \pm 0,46$	26(72,22)	10(27,78)
К, n=30	$27,50 \pm 0,46$	24(80,00)	6(20,00)

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$).

У всіх групах переважали жінки віком < 30 років порівняно з жінками віком $\geq$ 30 років (див. табл. 3.1): у групі В – 71,54 % проти 28,46 % випадків (ВШ 6,32 [3,63-11,00], $p < 0,01$), у групі О 74,24 % проти 25,76 % випадків (ВШ 8,31 [3,81-18,28], $p < 0,01$), у групі П – 68,42 % проти 31,58 % (ВШ 4,69 [2,13-

10,34], $p<0,01$), у групі К – 80,00 % проти 20,00 % (ВШ 16,00 [4,51-56,70], $p<0,01$).

На момент настання вагітності ІМТ жінок з гіперпролактинемією перевищував аналогічний показник в контролі: у групі О – $(23,14\pm0,49)$ кг/м², у групі П – $(22,79\pm0,45)$ кг/м² проти $(21,71\pm0,43)$ кг/м² у групі К, але між групами О і П не мав вірогідних відмінностей ($p_{o-k}<0,02$, $p_{п-к}<0,02$, $p_{o-п}>0,05$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

**Антропометричні показники обстежених пацієнток з вилікуваним
безпліддям на тлі гіперпролактинемії на момент настання вагітності,
М $\pm$ SEM**

Група	Маса тіла, кг	Зріст, м	ІМТ, кг/м ²
В, n=123	$62,30\pm0,92^k$	$1,65\pm0,01^k$	$22,98\pm0,33^k$
О, n=66	$62,17\pm1,22^k$	$1,64\pm0,01$	$23,14\pm0,49^k$
ОА, n=29	$65,14\pm1,72^{k,ог}$	$1,64\pm0,01$	$24,33\pm0,70^{k,ог}$
ОГ, n=37	$59,84\pm1,63^{oa}$	$1,64\pm0,01$	$22,21\pm0,65^{oa}$
П, n=57	$62,46\pm1,41^k$	$1,65\pm0,01$	$22,79\pm0,45^k$
ПА, n=21	$66,71\pm2,38^{k,пг}$	$1,66\pm0,01$	$24,18\pm0,75^{k,пг}$
ПГ, n=36	$59,97\pm1,63^{па}$	$1,65\pm0,01$	$21,97\pm0,52^{па}$
К, n=30	$57,63\pm1,50$	$1,63\pm0,01$	$21,71\pm0,43$

Примітка. ^{о, oa, og, п, па, пг, к} – статистично вірогідна відмінність з показником групи О, ОА, ОГ, П, ПА, ПГ, К ($p<0,05$).

ІМТ жінок з мікропролактиномами перевищував ІМТ у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією: у групі ОА $(24,33\pm0,70)$ кг/м² проти $(22,21\pm0,65)$ кг/м² у групі ОГ ($p<0,03$), у групі ПА – $(24,18\pm0,75)$ кг/м² проти $(21,97\pm0,52)$ кг/м² у групі ПГ ($p<0,02$). ІМТ осіб груп ОА і ПА, ОГ і ПГ не мав вірогідних відмінностей (див. табл. 3.2).

Питома вага осіб з надмірною масою тіла у групі ОА перевищувала аналогічну у групі ОГ у 1,39 раза – 41,38 % проти 29,73 % (ВШ 1,69 [0,60-4,63],

$p>0,05$), у групі ПА таку у групі ПГ у 2,74 раза $-38,10\%$ проти $13,89\%$ (ВШ $3,81 [1,05-13,88]$, $p<0,05$) (рис. 3.1).

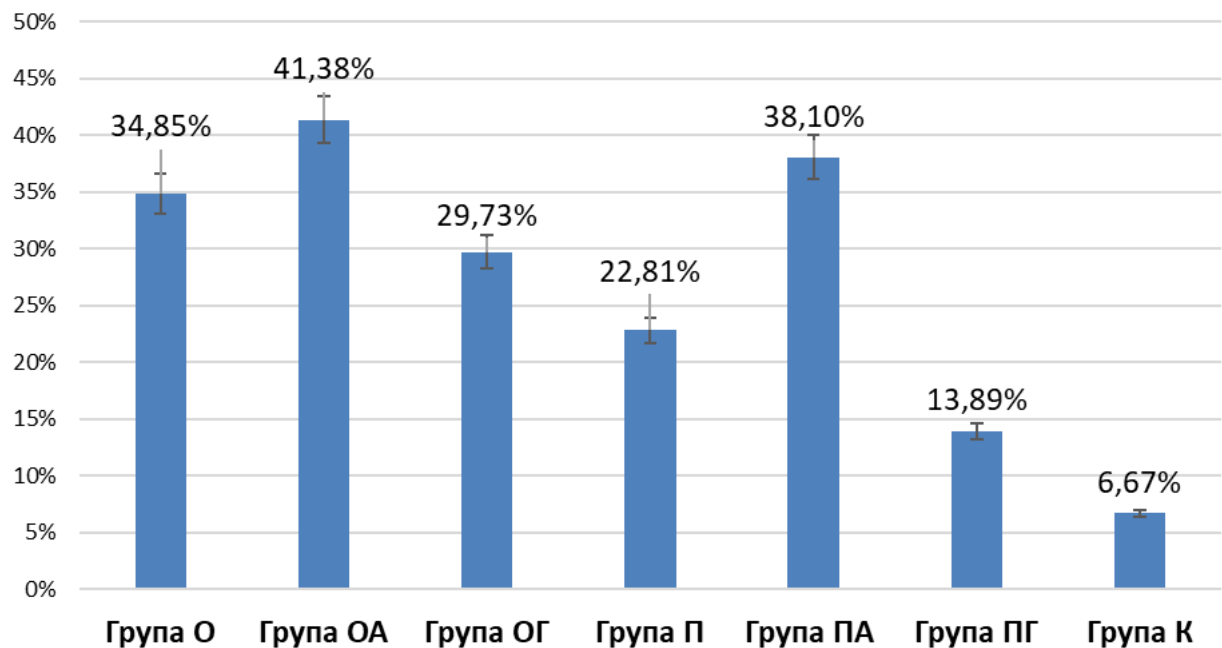


Рис. 3.1. Питома вага жінок з надмірною масою тіла у досліджуваних групах з гіперпролактинемією

Гірсутне число було в межах норми і не відрізнялось між групами О, ОА, ОГ, П, ПА, ПГ, але у групах з гіперпролактинемією статистично вірогідно перевищувало аналогічний показник в контролі: у групі В воно складало $(4,99\pm0,10)$ бала, у групі О – $(4,95\pm0,15)$ бала, у групі ОА – $(5,38\pm0,23)$ бала, у групі ОГ – $(4,61\pm0,18)$ бала, у групі П – $(5,03\pm0,14)$ бала, у групі ПА – $(5,41\pm0,25)$ бала, у групі ПГ – $(4,80\pm0,15)$ бала проти $(3,05\pm0,14)$ бала у групі К.

На акне у групах з гіперпролактинемією страждала більша кількість осіб, ніж в контролі, хоча між групами О, ОА, ОГ, П, ПА, ПГ різниці не виявлено: у групі О скаржились на акне 19 (28,79 %) жінок, у групі ОА – 9 (31,03 %), у групі ОГ – 10 (27,03 %), у групі П – 18 (31,58 %), у групі ПА – 8 (38,10 %), у групі ПГ – 10 (27,78 %), тоді як у групі К – 2 (6,67 %) (ВШ_{О-К} 5,66 $[1,23-26,15]$, $p<0,03$), (ВШ_{ОА-К} 6,30 $[1,23-32,35]$, $p<0,03$), (ВШ_{ОГ-К} 5,19 $[1,04-$

25,88], $p<0,05$), ($ВШ_{п-к}$ 6,46 [1,39-30,12], $p<0,02$), ($ВШ_{па-к}$ 8,62 [1,60-46,38], $p<0,02$), ($ВШ_{пг-к}$ 5,38 [1,08-26,92], $p<0,04$).

Аналіз менструальної функції у досліджуваних групах з гіперпролактинемією виявив відсутність статистично значимої різниці між групами за таким показниками як середній вік менархе, середня тривалість менструації і МЦ, середня кількість МЦ на рік (табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

**Характеристика менструальної функції у обстежених жінок,
M $\pm$ SEM**

Група	Середній вік менархе, у роках	Середня тривалість менструації, у днях	Середня тривалість МЦ, у днях	Середня кількість МЦ на рік
В, n=123	13,70 $\pm$ 0,13 ^к	4,37 $\pm$ 0,08 ^к	53,24 $\pm$ 1,75 ^к	7,77 $\pm$ 0,26 ^к
О, n=66	13,85 $\pm$ 0,18 ^к	4,42 $\pm$ 0,12 ^к	56,30 $\pm$ 2,66 ^к	7,35 $\pm$ 0,33 ^к
ОА, n=29	14,00 $\pm$ 0,28 ^к	4,34 $\pm$ 0,20 ^к	60,76 $\pm$ 5,60 ^к	7,39 $\pm$ 0,60 ^к
ОГ, n=37	13,73 $\pm$ 0,25 ^к	4,49 $\pm$ 0,14 ^к	52,81 $\pm$ 1,72 ^к	7,32 $\pm$ 0,35 ^к
П, n=57	13,53 $\pm$ 0,17 ^к	4,32 $\pm$ 0,11 ^к	49,68 $\pm$ 2,09 ^к	8,25 $\pm$ 0,40 ^к
ПА, n=21	13,67 $\pm$ 0,27 ^к	4,19 $\pm$ 0,16 ^к	54,10 $\pm$ 4,27 ^к	7,83 $\pm$ 0,72 ^к
ПГ, n=36	13,44 $\pm$ 0,22 ^к	4,39 $\pm$ 0,15 ^к	47,11 $\pm$ 2,11 ^к	8,50 $\pm$ 0,48 ^к
К, n=30	12,53 $\pm$ 0,17	5,27 $\pm$ 0,17	28,13 $\pm$ 0,27	13,01 $\pm$ 0,13

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p<0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p>0,05$).

У той же час, як видно з табл. 3.3, у безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії при першому зверненні до лікаря встановлений більш пізній рік менархе порівняно з контролем (13,70 $\pm$ 0,13) року проти (12,53 $\pm$ 0,17) року, $p<0,01$), менша тривалість менструальної кровотечі ((4,37 $\pm$ 0,08) дня проти ((5,27 $\pm$ 0,17) дня, $p<0,01$), збільшена середня тривалість МЦ ((53,24 $\pm$ 1,75) дня проти (28,13 $\pm$ 0,27) дня, $p<0,01$), зменшена кількість МЦ на рік (7,77 $\pm$ 0,26 проти 13,01 $\pm$ 0,13, $p<0,01$).

У переважної кількості жінок з гіперпролактинемією МЦ були ановуляторними – у групі О у 51 (77,27 %) випадку і у групі П – у 39 (68,42 %) осіб ($p>0,05$). МЦ характеризувався переважанням нерегулярних менструацій – у групі О у 52 (78,79 %) жінок і у групі П – у 37 (64,91 %) осіб ($p>0,05$). Частота менструацій була різною – від частих, до рідких і до аменореї. Найчастіше реєструвалися рідкі менструації: у групі О – у 34 (51,52 %) і у групі П – у 24 (42,11 %) осіб ($p>0,05$). 13 (19,70 %) жінок групи О і (15,79 %) осіб групи П скаржилися на аменорею ($p>0,05$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

**Особливості менструальної функції у обстежених жінок з
гіперпролактинемією, n (%)**

Група	Наявність ановуляції	Нерегулярні менструації	Часті менструації	Рідкі менструації	Вторинна аменорея
В, n=123	90(73,17) ^к	89(72,36) ^к	9(7,32)	58(47,15) ^к	22(17,89) ^к
О, n=66	51(77,27) ^к	52(78,79) ^к	5(7,58)	34(51,52) ^к	13(19,70) ^к
ОА, n=29	21(72,41) ^к	21(72,41) ^к	3(10,34)	12(41,38) ^к	6(20,69) ^к
ОГ, n=37	30(81,08) ^к	31(83,78) ^к	2(5,41)	22(59,46) ^к	7(18,92) ^к
П, n=57	39(68,42) ^к	37(64,91) ^к	4(4,02)	24(42,11) ^к	9(15,79) ^к
ПА, n=21	15(71,43) ^к	15(71,43) ^к	2(9,52)	10(47,62) ^к	3(14,29) ^к
ПГ, n=36	24(66,67) ^к	22(61,11) ^к	2(5,56)	14(38,39) ^к	6(16,67) ^к
К, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p<0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p>0,05$).

Жінки з синдромом гіперпролактинемії відрізнялися від контрольної групи більшою частотою дисменореї, мізерних менструацій, меншою питомою вагою осіб з помірними менструаціями, при цьому була відсутня статистична

різниця між групами О і П за цими показниками: за частотою дисменореї – 47 (71,21 %) у групі О і 34 (59,65 %) у групі П проти 8 (26,67 %) у групі К (ВШ_{О-К} 6,80 [2,58-17,93], $p_{О-К} < 0,01$; ВШ_{П-К} 4,07 [1,55-10,69], $p_{П-К} < 0,01$; $p_{О-П} > 0,05$), мізерних менструацій – 12 (18,18 %) і 11 (19,20 %) проти 0 (0,00 %) ($p_{О-К} < 0,01$; $p_{П-К} < 0,01$; $p_{О-П} > 0,05$), помірних менструацій – 36 (54,55 %) і 27 (47,37 %) проти 24 (80,00 %) (ВШ_{О-К} 0,30 [0,11-0,83], $p_{О-К} < 0,03$; ВШ_{П-К} 0,23 [0,08-0,63], $p_{П-К} < 0,01$; $p_{О-П} > 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

**Частота дисменореї та характеристика менструацій в залежності від
об'єму менструальної крововтрати, n (%)**

Група	Дисменорея	Мізерні	Помірні	Рясні
В, n=123	81(65,85) ^к	23(18,70) ^к	63(51,22) ^к	37(30,08)
О, n=66	47(71,21) ^к	12(18,18) ^к	36(54,55) ^к	18(27,27)
ОА, n=29	21(72,41) ^к	6(20,69) ^к	16(55,17) ^к	7(24,14)
ОГ, n=37	26(70,27) ^к	6(16,22) ^к	20(54,05) ^к	11(29,73)
П, n=57	34(59,65) ^к	11(19,20) ^к	27(47,37) ^к	19(33,33)
ПА, n=21	13(61,90) ^к	5(23,81) ^к	10(47,62) ^к	6(28,57)
ПГ, n=36	21(58,63) ^к	6(16,67) ^к	17(47,22) ^к	13(36,11)
К, n=30	8(26,67)	0(0,00)	24(80,00)	6(20,00)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p < 0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p > 0,05$).

За початком статевого життя жінки досліджуваних груп не відрізнялися: у групі О – (18,09±0,27) року, у групі ОА – (18,17±0,44) року, у групі ОГ – (18,03±0,33) року, у групі П – (18,21±0,26) року, у групі ПА – (18,00±0,32) року, у групі ПГ – (18,33±0,37) року, у групі К – (17,83±0,37) року.

Жінки груп О і П на передгравідарному етапі звернулися до лікаря-гінеколога зі скаргами на безпліддя. Середня тривалість безпліддя між групами

з синдромом гіперпролактинемії не відрізнялася і сягала у групі О ($5,28 \pm 0,51$) року, у групі ОА – ($4,62 \pm 0,61$) року, у групі ОГ – ($5,79 \pm 0,76$) року, у групі П – ($5,38 \pm 0,39$) року, у групі ПА – ($5,87 \pm 0,58$) року, у групі ПГ – ($5,09 \pm 0,51$) року.

Розподіл первинного та вторинного у досліджуваних групах не мав вірогідних відмінностей, у всіх групах переважало первинне безпліддя: у групі О його реєстрували у 50 (75,76 %) осіб, у групі ОА – у 20 (68,97 %), у групі ОГ – у 30 (81,08 %), у групі П – у 44 (77,19 %), у групі ПА – у 16 (76,19 %), у групі ПГ – у 28 (77,78 %) (рис. 3.2).

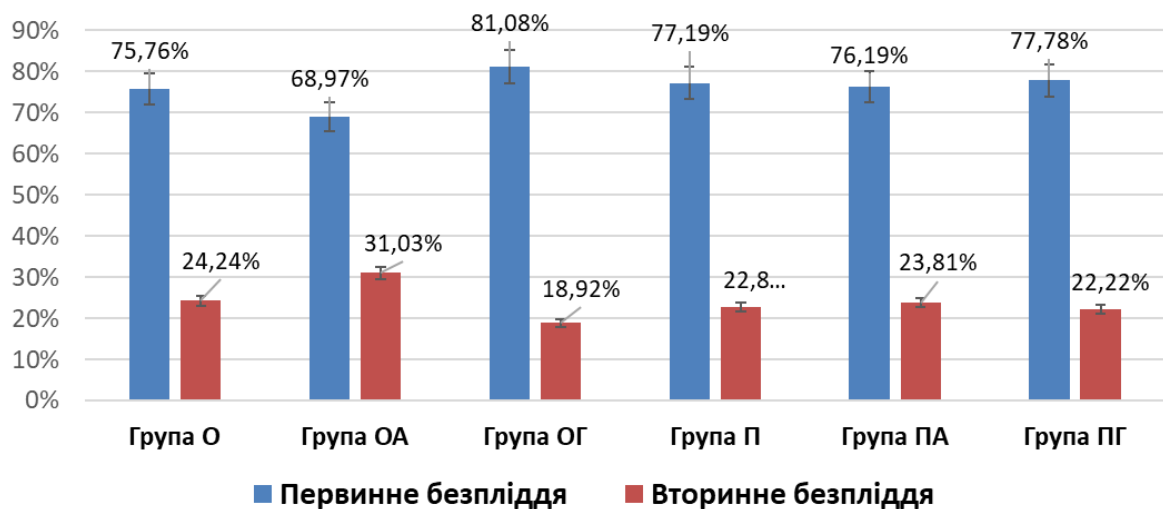


Рис. 3.2. Розподіл первинного та вторинного безпліддя у досліджуваних групах з гіперпролактинемією на передгравідарному етапі

Вагітності у жінок з синдромом гіперпролактинемії та з вторинним безпліддям найчастіше закінчувалися викиднями (табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Репродуктивний анамнез жінок досліджуваних груп, n (%)

Група	Наявність вагітностей	Штучні аборти	Викидні	Пологи
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
В, n=123	29(23,58) ^к	3(2,44) ^к	24(19,51) ^к	2(14,63) ^к
О, n=66	16(24,24) ^к	3(4,55) ^к	13(19,70) ^к	0(0,00) ^к

Продовження табл. 3.6

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
ОА, n=29	9(31,03) ^к	3(10,34) ^к	6(20,69) ^к	0(0,00) ^к
ОГ, n=37	7(18,02) ^к	0(0,00) ^к	7(18,92) ^к	0(0,00) ^к
П, n=57	13(22,81) ^к	0(0,00) ^к	11(19,30) ^к	2(3,51) ^к
ПА, n=21	5(23,81) ^к	0(0,00) ^к	5(23,81) ^к	0(0,00) ^к
ПГ, n=36	8(22,22) ^к	0(0,00) ^к	6(16,67) ^к	2(5,56) ^к
К, n=30	30(100)	8(27,59)	0(0,00)	30(100)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p < 0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p > 0,05$).

На наявність викиднів в анамнезі вказували у групі О 13 (19,70 %) осіб, у групі ОА – 6 (20,69 %), у групі ОГ – 7 (18,92 %), у групі П – 11 (19,30 %), у групі ПА – 5 (23,81 %), у групі ПГ – 6 (16,67 %).

За наявністю супутньої гінекологічної патології групи з гіперпролактинемією було гомогенними (табл. 3.7).

Таблиця 3.7.

Гінекологічні захворювання жінок досліджуваних груп, n (%)

Група	Ектопія шийки матки	Дисплазія шийки матки	Лейоміома матки	Гіперпластичні процеси ендометрія
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
В, n=123	32(26,02)	10(8,13%)	12(9,76)	20(16,26) ^к
О, n=66	19(28,79)	5(7,58)	6(9,09)	20(16,26) ^к
ОА, n=29	8(27,59)	3(10,34)	3(10,34)	6(20,69) ^к
ОГ, n=37	11(29,73)	2(5,41)	3(8,11)	4(10,81)
П, n=57	13(22,81)	5(8,77)	6(10,53)	2(3,51) ^к
ПА, n=21	7(33,33)	2(9,52)	2(9,52)	3(14,29) ^к

Продовження табл. 3.7

1	2	3	4	5
ПГ, n=36	6(16,67)	3(8,33)	4(11,11)	2(5,56) ^к
К, n=30	5(16,67)	2(6,67)	0(0,00)	0(0,00)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p < 0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p > 0,05$).

При аналізі перенесених уrogenітальних інфекцій відмічено, що 27 (40,91 %) жінок групи О і 23 (40,35 %) пацієнтки групи П лікувалися з приводу бактеріального вагінозу проти 3 (10,00 %) у групі К (ВШ_{О-К} 6,23 [1,72-22,63], $p_{О-К} < 0,01$; ВШ_{П-К} 6,09 [1,65-22,45], $p_{П-К} < 0,01$; $p_{О-П} > 0,05$). 10 (15,15 %) осіб групи О і 9 (15,79 %) групи П хворіли на уреаплазмоз ($p_{О-К} < 0,02$, $p_{П-К} < 0,02$), 2 (3,03 %) осіб і 4 (7,02 %) перенесли хламідіоз ($p_{О-К} > 0,05$, $p_{П-К} > 0,05$), 3 (4,55 %) особи і 1 (1,75 %) – трихомоніаз ($p_{О-К} > 0,05$, $p_{П-К} > 0,05$), тоді як в контролі випадків цих інфекцій жінки не відмічали (табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Уrogenітальні інфекції, перенесені жінками досліджуваних груп, n (%)

Група	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Трихомоніаз	Бактеріальний вагіноз
В, n=123	6(4,88)	19(15,45) ^к	4(3,25)	50(40,65) ^к
О, n=66	2(3,03)	10(15,15) ^к	3(4,55)	27(40,91) ^к
ОА, n=29	0(0,00)	3(10,34)	2(6,90)	10(34,48) ^к
ОГ, n=37	2(5,41)	7(18,92) ^к	1(2,70)	17(45,95) ^к
П, n=57	4(7,02)	9(15,79) ^к	1(1,75)	23(40,35) ^к
ПА, n=21	1(4,76)	4(19,05) ^к	1(4,76)	7(33,33) ^к
ПГ, n=36	3(8,33)	5(13,89) ^к	0(0,00)	16(44,44) ^к
К, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	3(10,00)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p < 0,05$);

2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p>0,05$).

За перенесеними урогенітальними інфекціями досліджувані групи з гіперпролактинемією були однорідними (див. табл. 3.8).

Серед коморбідних соматичних захворювань у жінок з гіперпролактинемією найчастіше зустрічалися захворювання травного тракту і жовчовивідних шляхів, вірогідних відмінностей між групами з гіперпролактинемією за наявності екстрагенітальної патології не виявлено (табл. 3.9).

Таблиця 3.9.

Соматична захворюваність жінок досліджуваних груп, n (%)

Група	Захворювання				
	серцево-судинної системи	дихальної системи	травної системи	жовчовивідних шляхів	сечовивідних шляхів
В, n=123	15(12,20) ^к	8(6,50)	26(21,14) ^к	17(13,82) ^к	14(11,38)
О, n=66	9(13,64) ^к	2(3,03)	15(22,73) ^к	8(12,12) ^к	6(9,09)
ОА, n=29	3(10,34)	0(0,00)	8(27,59) ^к	3(10,34)	2(6,90)
ОГ, n=37	6(16,22) ^к	2(5,41)	7(18,92) ^к	5(13,51) ^к	4(10,81)
П, n=57	6(10,53)	6(10,53)	11(19,30) ^к	9(15,79) ^к	8(14,04) ^к
ПА, n=21	2(9,52)	0(0,00)	4(19,05) ^к	4(19,05) ^к	4(19,05) ^к
ПГ, n=36	4(11,11)	6(16,67) ^к	7(19,44) ^к	5(13,89) ^к	4(11,11)
К, n=30	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)	0(0,00)

Примітки:

1. ^к – вірогідна статистична відмінність з групою К ($p<0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між показниками груп О, ОА, ОГ, П, ПА і ПГ не виявлено ($p>0,05$).

Серед оперативних втручань 3 (4,55 %) особи групи О і 6 (10,53 %) осіб групи П вказували на перенесену апендектомію ($p>0,05$), 7 (10,61 %) жінок групи О і 9 (15,79 %) – на перенесену тонзилектомію ($p>0,05$).

Вік на момент встановлення діагнозу мікропролактиноми гіпофізу дорівнював у групі ОА у середньому ($23,03 \pm 0,42$) року і у групі ПА – ($23,48 \pm 0,65$) року ($p > 0,05$). Максимальний діаметр мікропролактином серед обстежених пацієнток до початку лікування варіював від 2 до 6 мм і в середньому у групі ОА склав ($3,45 \pm 0,41$) мм і у групі ПА ($3,58 \pm 0,40$) мм ($p > 0,05$), а рівень ПРЛ – ($158,03 \pm 10,58$) нг/мл і ($144,90 \pm 10,33$) нг/мл ($p > 0,05$).

Жодна з пацієнток з мікропролактиномами не перенесла гіпофізарну нейрохірургію або променеву терапію до вагітності, тоді як одна пацієнтка пройшла гіпофізарну нейрохірургію під час спостереження після вагітності через чотири роки. Пацієнтки з мікропролактиномами отримували лікування агоністами дофаміну – у групі ОА 20 (68,97 %) осіб каберголіном і 9 (31,03 %) осіб бромокриптином, у групі ПА – відповідно 15 (71,43 %) і 6 (28,57 %) пацієнток ($p > 0,05$).

До моменту зачаття пацієнтки отримували терапію бромокриптином в дозі від 2,5–20 мг/добу, середня доза у групі ОА склала ($10,56 \pm 0,83$) мг/добу, у групі ПА – ($9,58 \pm 1,19$) мг/добу; каберголін приймали в дозі від 0,25 мг/тиждень до 1,0 мг/тиждень, середня доза у групі ОА дорівнювала ($0,80 \pm 0,05$) мг/тиждень, у групі ПА – ($0,80 \pm 0,06$) мг/тиждень.

Не було істотної різниці між застосуванням каберголіну і бромокриптину щодо тривалості лікування для досягнення нормалізації рівня ПРЛ, хоча пацієнти, які отримували каберголін, як правило, нормалізували рівні ПРЛ раніше, ніж пацієнтки, які приймали бромокриптин – у групі ОА ($4,08 \pm 0,20$) міс проти ($9,11 \pm 0,46$) міс ($p < 0,01$), у групі ПА – ($4,00 \pm 0,17$) міс проти ($8,67 \pm 0,54$) міс ($p < 0,01$).

У результаті лікування агоністами дофаміну найменший діаметр мікропролактиноми до вагітності склав ($3,83 \pm 0,15$) мм у групі ОА і ($3,76 \pm 0,24$) мм у групі ПА ($p > 0,05$), а найнижчий зареєстрований рівень ПРЛ до вагітності був відповідно ($15,21 \pm 0,78$) нг/мл і ($15,81 \pm 0,55$) нг/мл ($p > 0,05$). У двох пацієнток групи ОА відбувся повний регрес мікропролактиноми до вагітності після лікування.

До початку лікування гормональний статус безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії характеризувався підвищеним рівнем ПРЛ і Тв та зниженими сироватковими концентраціями ФСГ, ЛГ, Е2 та Р4 (рис. 3.3).

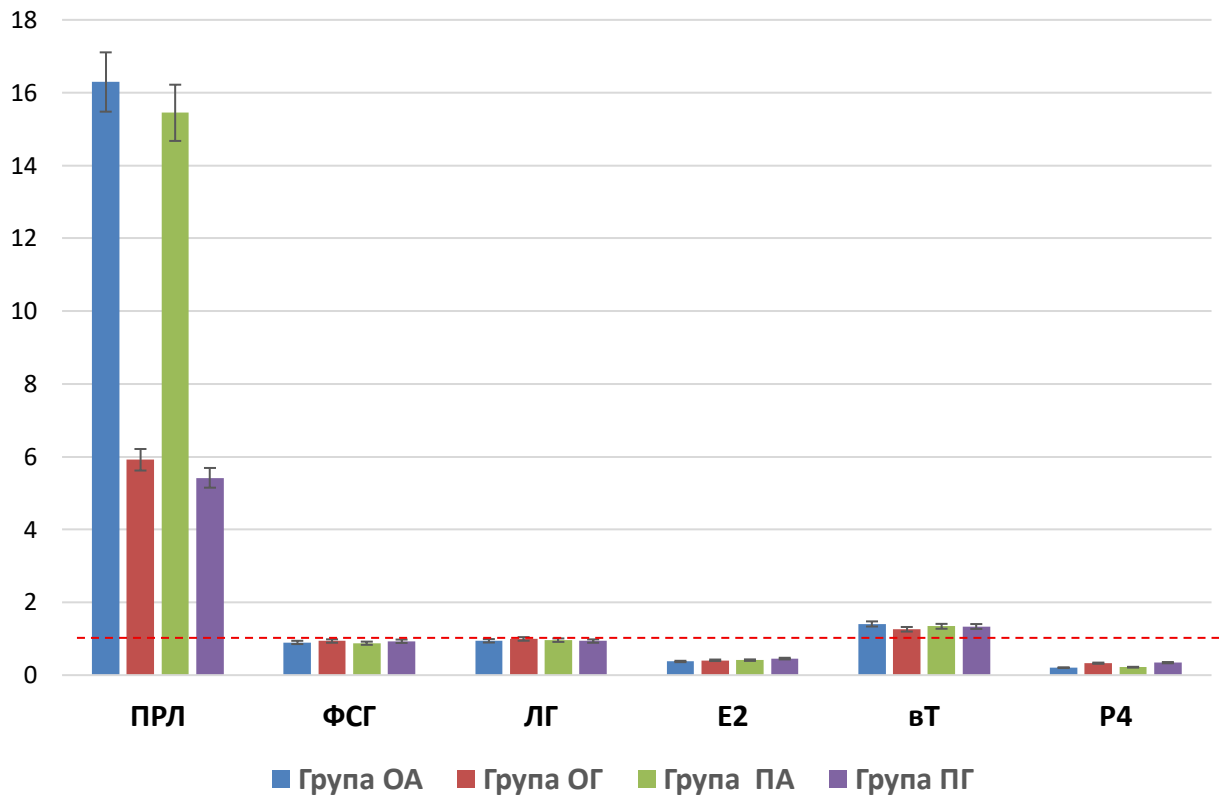


Рис. 3.3. Зміщення показників гормонального профілю сироватки периферичної крові обстежених безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії до лікування відносно аналогічних показників пацієнток контрольної групи, прийнятих за одиницю (---)

Результатом лікування безплідних жінок в групі В агоністами дофаміну стало достовірне зниження рівня ПРЛ (з $(91,14 \pm 5,07)$ нг/мл до $(13,54 \pm 0,32)$ нг/мл, $p < 0,01$) та нормалізація його концентрації. Рівні ФСГ і ЛГ були в межах норми до і після лікування, але статистично значимо підвищилися після лікування (відповідно з $(4,64 \pm 0,07)$ мМО/л до $(5,32 \pm 0,10)$ мМО/л ($p < 0,01$) та з $(5,00 \pm 0,08)$ мМО/л до $(5,50 \pm 0,09)$ мМО/л ($p < 0,01$)). Рівні Е2 і Р4 збільшилися відповідно з $(26,15 \pm 0,79)$ пг/мл до $(71,68 \pm 1,42)$ пг/мл ($p < 0,01$) та з $(5,05 \pm 0,13)$ нг/мл до $(16,17 \pm 0,20)$ нг/мл ($p < 0,01$)). Тоді як рівні Тв статистично значимо

знизилися (з $(6,35 \pm 0,07)$ нг/мл до $(5,50 \pm 0,09)$ нг/мл ($p < 0,01$)), хоча він був у межах норми як до, так і після лікування (рис. 3.4).

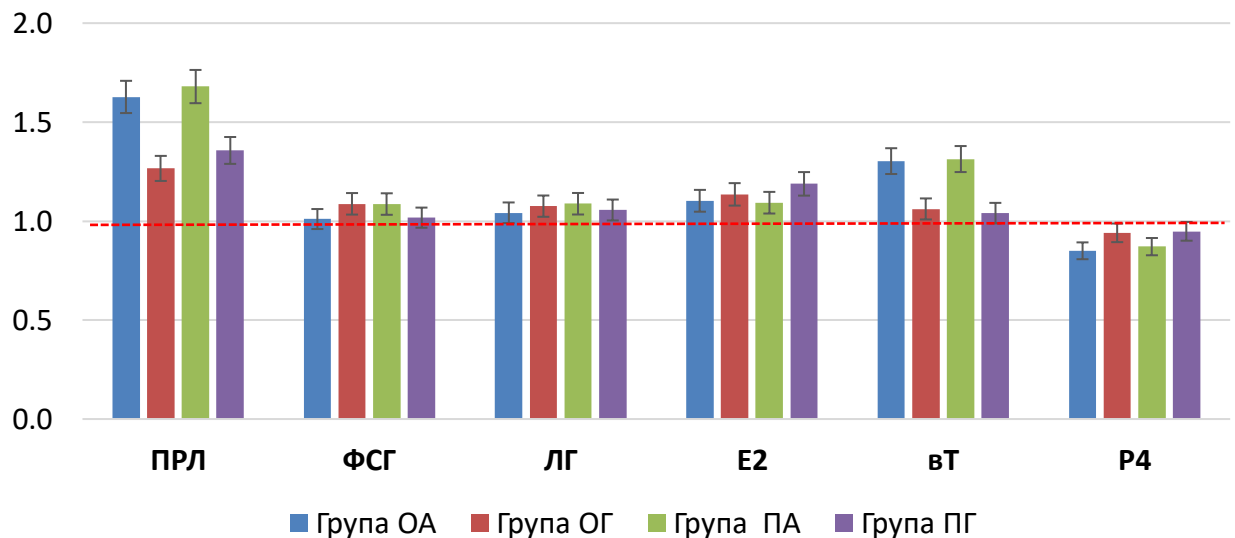


Рис. 3.4. Зміщення показників гормонального профілю сироватки периферичної крові обстежених безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії після лікування відносно аналогічних показників пацієнток контрольної групи, прийнятих за одиницю (---)

Проведення кореляційного аналізу показало наявність вірогідного зворотного кореляційного зв'язку до лікування між рівнем ПРЛ та рівнями ФСГ ($r = -0,47$, $p < 0,01$), ЛГ ($r = -0,36$, $p < 0,01$), Е2 ($r = -0,37$, $p < 0,01$) та Р4 ($r = -0,49$, $p < 0,01$).

Термін нормалізації рівня ПРЛ склав в середньому у групі В $(3,45 \pm 0,12)$ міс. з початку лікування, у тому числі у групі ОА $(4,52 \pm 0,14)$ міс ($p_{\text{ОА-ПА}} > 0,05$, $p_{\text{ОА-ОГ}} < 0,01$), у групі ОГ – $(2,74 \pm 0,21)$ міс ($p_{\text{ОГ-ПГ}} > 0,05$), у групі ПА – $(4,15 \pm 0,27)$ міс ($p_{\text{ПА-ПГ}} < 0,02$), у групі ПГ – $(2,91 \pm 0,30)$ міс

МЦ встановився в середньому у групі В через $(3,82 \pm 0,11)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(4,78 \pm 0,20)$ міс ($p_{\text{ОА-ПА}} > 0,05$, $p_{\text{ОА-ОГ}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(3,35 \pm 0,15)$ міс ($p_{\text{ОГ-ПГ}} > 0,05$), у групі ПА – через $(4,30 \pm 0,22)$ міс ($p_{\text{ПА-ПГ}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(3,25 \pm 0,20)$ міс.

Овуляція відновилася в середньому у групі В через $(5,41 \pm 0,12)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(6,38 \pm 0,17)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(4,97 \pm 0,17)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – через $(6,19 \pm 0,25)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(4,61 \pm 0,20)$ міс.

Вагітність була досягнута в середньому у групі В через $(8,22 \pm 0,18)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(9,52 \pm 0,30)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(7,78 \pm 0,28)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – через $(8,90 \pm 0,34)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(7,22 \pm 0,33)$ міс.

Безперервне лікування агоністами дофаміну у групі В займало в середньому $(6,39 \pm 0,15)$ міс, у тому числі, у групі ОА $(7,83 \pm 0,18)$ міс ($p_{\text{па}} > 0,05$, $p_{\text{ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(5,24 \pm 0,24)$ міс ($p_{\text{пг}} > 0,05$), у групі ПА – $(7,29 \pm 0,31)$ міс ($p_{\text{пг}} < 0,03$), у групі ПГ – $(5,89 \pm 0,20)$ міс.

У проведеному дослідженні не було зареєстровано жодного з заздалегідь визначених побічних ефектів для жінки (нудота, блювота, головний біль, запаморочення, втома, гіпотонія, аритмія та психотичні симптоми).

Таким чином, усі досліджувані групи були гомогенні за середнім віком та ІМТ. Групи з синдромом гіперпролактинемії ОА, ОГ, ПА, ПГ були однорідні за гірсутним числом, наявністю акне, середнім віком менархе, тривалістю МЦ і менструації, середнім віком початку статевого життя, наявністю жінок з надмірною масою тіла, акне, частотою ановуляторних циклів, нерегулярних менструацій, частими та рідкими менструаціями і вторинною аменореєю, питомою вагою дисменореї, кількістю втрачаємої крові, розподілом первинного та вторинного безпліддя, середньою тривалістю безпліддя, наявністю в анамнезі вагітностей, штучних абортів, викиднів та пологів, за наявністю супутньої гінекологічної соматичної патології, перенесених урогенітальних інфекцій, оперативних втручань. Групи ОА і ПА, ОГ і ПГ були однорідними за терміном нормалізації ПРЛ, терміном встановлення МЦ, терміном відновлення овуляції, терміном настання вагітності і безперервного лікування агоністами дофаміну. Однорідність

досліджуваних груп надала можливість проводити подальші порівняльні дослідження.

Безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії від умовно здорових фертильних жінок відрізняли: більша вага ((62,30±0,92) кг проти (57,63±1,50) кг, $p<0,01$) та більший індекс маси тіла ((22,98±0,33) кг/м² проти (21,71±0,43) кг/м², $p<0,02$), більша кількість жінок з надмірною масою тіла 29,27 % проти 6,67 %, ВШ 5,79 [1,31-25,61], $p<0,03$), більше гірсутне число ((4,99±0,10) бала проти (3,05±0,14) бала, $p<0,01$), більша кількість осіб з акне (30,08 % проти 6,67 %, ВШ 6,02 [1,36-26,60], $p<0,02$).

У безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії при першому зверненні до лікаря встановлений більш пізній рік менархе порівняно з контролем ((13,70±0,13) року проти (12,53±0,17) року, $p<0,01$), менша тривалість менструальної кровотечі ((4,37±0,08) дня проти ((5,27±0,17) дня, $p<0,01$), збільшена середня тривалість МЦ ((53,24±1,75) дня проти (28,13±0,27) дня, $p<0,01$), зменшена кількість МЦ на рік (7,77±0,26 проти 13,01±0,13, $p<0,01$), наявність ановуляції (73,17 % проти 0,00 %, $p<0,01$), нерегулярних менструацій (72,36 % проти 0,00 %, $p<0,01$), рідких менструацій (47,15 % проти 0,00 %, $p<0,01$), вторинної аменореї (17,89 % проти 0,00 %, $p<0,01$), більша частота дисменореї (65,85 % проти 26,67 %, ВШ 5,30 [2,18-12,93], $p<0,01$), мізерних менструацій (18,70 % проти 0,00 %, $p<0,01$), менша питома вага жінок з помірними менструаціями (51,22 % проти 80,00 %, $p<0,01$)

Репродуктивний анамнез жінок з синдромом гіперпролактинемії відрізнявся меншою наявністю вагітностей (23,58 % проти 100 %, $p<0,01$), штучних абортів (2,44 % проти 27,59 %, $p<0,01$), пологів (14,63 % проти 100 %, $p<0,01$), але більшою наявністю викиднів (19,51 % проти 0,00 %, $p<0,01$).

Гінекологічний анамнез жінок з синдромом гіперпролактинемії був більше обтяжений гіперпластичними процесами ендометрія (16,26 % проти 0,00 %, $p<0,02$), перенесеним уреаплазмозом (15,45 % проти 0,00 %, $p<0,01$) і бактеріальним вагінозом (40,65 % проти 10,00 %, ВШ 6,16 [1,77-21,43], $p<0,01$).

Серед коморбідних соматичних захворювань жінок з синдромом гіперпролактинемії відрізняли від контролю частіші захворювання травного тракту (21,14 % проти 0,00 %, $p<0,01$), жовчовивідних шляхів (13,82 % проти 0,00 %, $p<0,01$), серцево-судинної системи (12,20 % проти 0,00 %, $p<0,01$).

Гормональний статус безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії характеризується підвищеним рівнем ПРЛ і Тв та зниженими порівняно з контролем сироватковими концентраціями ФСГ, ЛГ, Е2 та Р4.

Лікування агоністами дофаміну безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії, які у результаті терапії завагітніли, приводить до зниження у сироватці крові рівня ПРЛ (з $(91,14\pm5,07)$ нг/мл до $(13,54\pm0,32)$ нг/мл, $p<0,01$) та Тв (з $(6,35\pm0,07)$ нг/мл до $(5,50\pm0,09)$ нг/мл, $p<0,01$), підвищення вмісту ФСГ (з $(4,64\pm0,07)$ мМО/л до $(5,32\pm0,10)$ мМО/л, $p<0,01$), ЛГ (з $(5,00\pm0,08)$ мМО/л до $(5,50\pm0,09)$ мМО/л, $p<0,01$), Е2 (з $(26,15\pm0,79)$ пг/мл до $(71,68\pm1,42)$ пг/мл, $p<0,01$) та Р4 (з $(5,05\pm0,13)$ нг/мл до $(16,17\pm0,20)$ нг/мл, $p<0,01$)).

Безперервне лікування агоністами дофаміну у безплідних жінок з гіперпролактинемією займало в середньому $(6,39\pm0,15)$ міс, термін нормалізації рівня ПРЛ – $(3,45\pm0,12)$ міс з початку лікування, МЦ встановився в середньому через $(3,82\pm0,11)$ міс, овуляція відновилася в середньому через $(5,41\pm0,12)$ міс, вагітність була досягнута в середньому через $(8,22\pm0,18)$ міс.

Матеріали розділу викладені в друкованих працях [255, 258]:

1. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофізу. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>.

2. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI [10.11603/24116-4944.2024.1.14750](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14750).

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МАТКОВОФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ, ОБУМОВЛЕНИМ СИНДРОМОМ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ПУХЛИННОГО ТА НЕПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

4.1. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогену, некон'югованого естріолу та прогестерону у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, впродовж вагітності

У 16 (28,07 %) осіб групи П відбулися викидні. Проведено визначення сироваткових рівнів ПРЛ, лПЛ, ЕЗв, Р4 у 41 із 57 жінок групи П з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, в динаміці вагітності, 30 умовно здорових вагітних контрольної групи К без нейроендокринних порушень. У групі П обстежена 21 жінка групи ПА з мікропролактиномами і 36 вагітних групи ПГ з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу.

Як показало проведене дослідження, рівні ПРЛ в динаміці вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах, у тому числі і в контрольній групі, але у групі П з гіперпролактинемією рівень ПРЛ був більший порівняно з аналогічним у групі К на всіх термінах вагітності. Так, рівень ПРЛ у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($102,27 \pm 4,55$) нг/мл був більший за такий в контролі ($57,32 \pm 3,38$) нг/мл у 1,78 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($133,84 \pm 7,96$) нг/мл – відповідно у 2,33 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($87,62 \pm 3,54$) нг/мл – у 1,53 раза ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 11-12 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 20 із 41 (48,78 %) вагітних, у групі ПА – у 10 із 13 (76,92 %) жінок, у групі ПГ – у 10 із 28 (35,71 %) ($V_{\text{Ш}}_{\text{по-пг}} 6,00 [1,33-27,00]$, $p < 0,02$).

Рівень ПРЛ у 18-20 тижнів вагітності у групі П ((233,59±11,21) нг/мл) перевищував аналогічний в контролі ((138,27±7,11) нг/мл) у 1,69 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((284,55±20,55) нг/мл) – у 2,06 раза ($p<0,01$), у групі ГП ((209,94±11,60) нг/мл) – у 1,52 раза ($p<0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 18-20 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 13 із 41 (31,71 %) вагітних, у групі ПА – у 5 із 13 (38,46 %) жінок, у групі ПГ – у 8 із 28 (28,57 %) (ВШ_{по-пг} 1,56 [0,39-6,25], $p>0,05$).

Рівень ПРЛ у 30-31 тиждень вагітності у групі П ((316,64±11,47) нг/мл) був більший за аналогічний в контролі ((231,39±11,01) нг/мл) у 1,37 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((355,29±20,84) нг/мл) – відповідно у 1,54 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((298,70±12,92) нг/мл) – у 1,29 раза ($p<0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 30-31 тиждень гестації був вище референтної межі у групі П у 3 із 41 (7,32 %) вагітних, у групі ПА – у 1 із 13 (7,69 %) жінок, у групі ПГ – у 2 із 28 (7,14 %) (ВШ_{по-пг} 1,08 [0,09-13,15], $p>0,05$).

Рівень ПРЛ у 36-37 тижнів вагітності у групі П ((365,21±10,07) нг/мл) перевищував аналогічний в контролі ((279,52±10,33) нг/мл) у 1,31 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((412,70±16,01) нг/мл) – у 1,48 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((343,16±11,29) нг/мл) – у 1,23 раза ($p<0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 36-37 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 3 із 41 (7,32 %) вагітних, у групі ПА – у 3 із 13 (23,08 %) жінок, у групі ПГ – у жодної жінки ($p>0,05$).

Рівні ПРЛ у групі з мікропролактиномою гіпофіза очікувано перевищували аналогічні у групі з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу в 11-12 тижнів в 1,53 раза ($p<0,01$), у 18-20 тижнів – у 1,36 раза ($p<0,01$), у 30-31 тиждень – у 1,19 раза ($p<0,01$), у 36-37 тижнів – у 1,20 раза ($p<0,04$) (рис. 4.1).

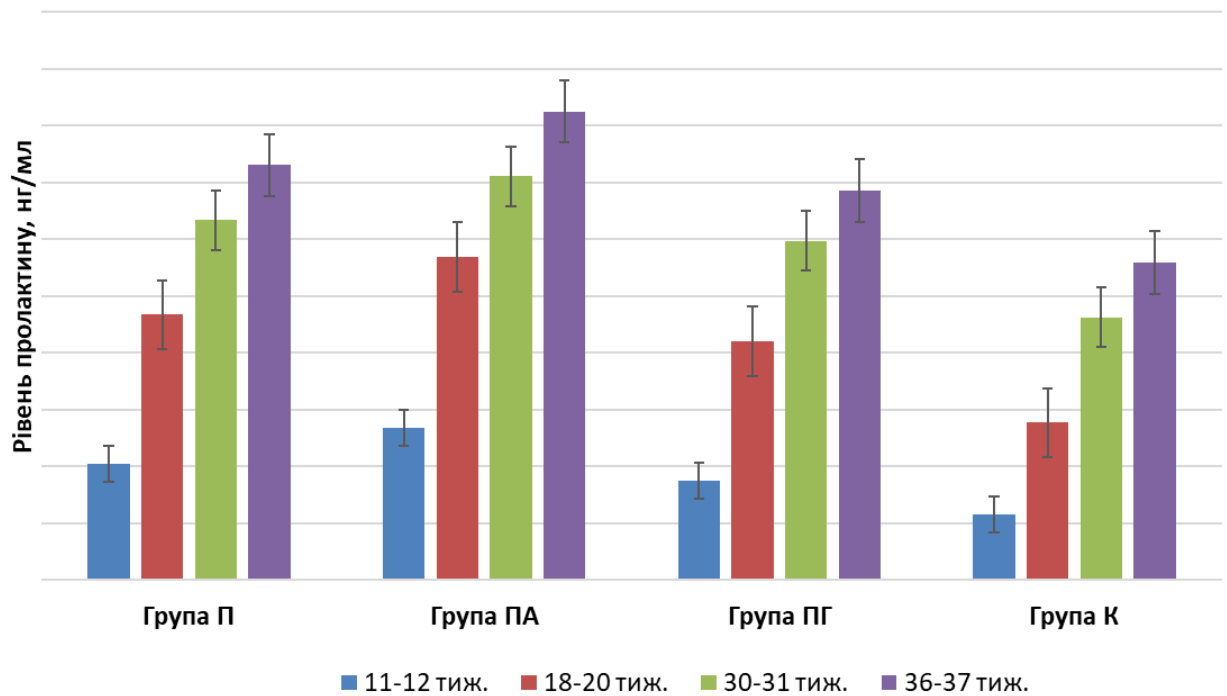


Рис. 4.1. Середні сироваткові рівні ПРЛ у групах в динаміці вагітності

Середні рівні ЛПЛ у обстежених вагітних в динаміці вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах до 30-31 тижня вагітності, в останньому кварталі вагітності рівень ЛПЛ у групах з синдромом гіперпролактинемії знижувався, тоді як у контрольній групі продовжував зростати.

Рівень ЛПЛ у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($(0,66 \pm 0,01)$ мг/л) був менший за такий в контролі ($(0,73 \pm 0,01)$ мг/л) у 1,10 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(0,67 \pm 0,01)$ мг/л) – відповідно у 1,09 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(0,64 \pm 0,02)$ мг/л) – у 1,11 раза ($p < 0,01$).

Рівень ЛПЛ у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(3,84 \pm 0,06)$ мг/л) був більший за аналогічний в контролі ($(2,99 \pm 0,08)$ мг/л) у 1,29 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(3,89 \pm 0,08)$ мг/л) – у 1,30 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(3,82 \pm 0,09)$ мг/л) – у 1,28 раза ($p < 0,01$).

Рівень ЛПЛ у 30-31 тижнів вагітності у групі П ($(7,60 \pm 0,19)$ мг/л) був вищий за такий в контролі ($(6,27 \pm 0,16)$ мг/л) у 1,21 раза ($p < 0,01$), у групі ПА

((7,24±0,15) мг/л) – відповідно у 1,15 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((7,77±0,28) мг/л) – у 1,24 раза ($p<0,01$).

Рівень лПЛ у 36-37 тижнів гестації у групі П ((7,17±0,21) мг/л) був нижчий за аналогічний в контролі ((9,25±0,20) мг/л) у 1,29 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((6,41±0,14) мг/л) – у 1,44 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((7,52±0,29) мг/л) – у 1,23 раза ($p<0,01$).

Рівні лПЛ у групі з мікроаденомою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з ідіопатичною гіперпролактинемією в 11-12 тижнів, у 18-20 тижнів і у 30-31 тиждень. тоді як у 36-37 тижнів були нижчими у 1,17 раза ($p<0,01$) (рис. 4.2).

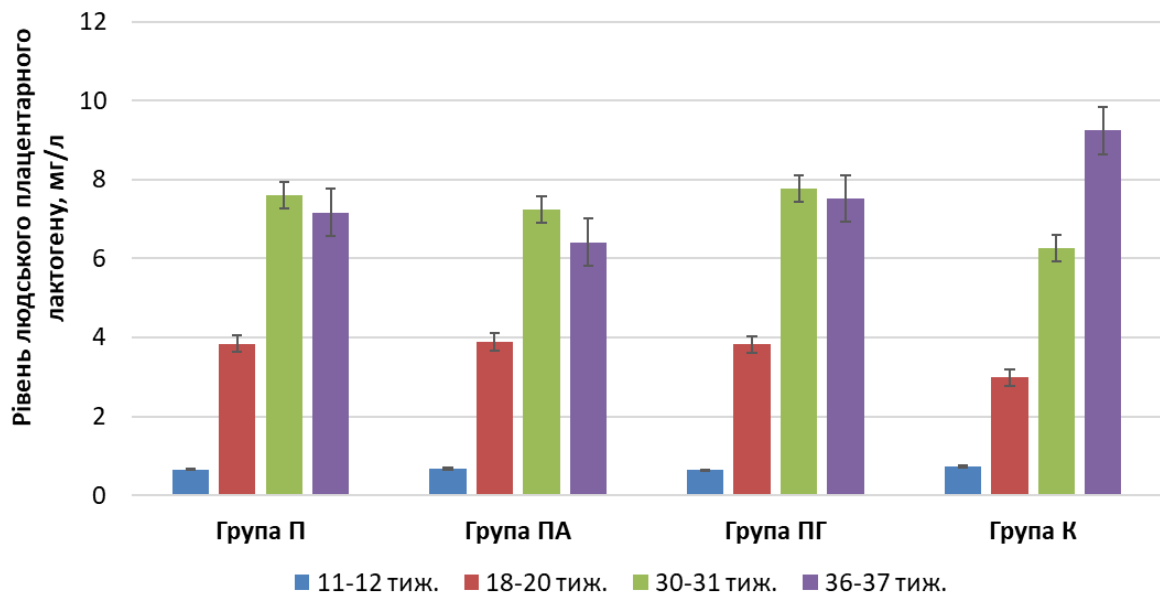


Рис. 4.2. Середні сироваткові рівні лПЛ у групах в динаміці вагітності

Середні рівні сироваткового ЕЗв у проведеному дослідженні в динаміці усієї вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах.

Рівень сироваткового ЕЗв у 11-12 тижнів вагітності у групі П ((1,66±0,06) нмоль/л) був вищий за такий в контролі ((1,42±0,07) нмоль/л) у 1,17 раза ($p<0,02$), у групі ПА ((1,84±0,08) нмоль/л) – відповідно у 1,30 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((1,58±0,09) нмоль/л) – у 1,11 раза ($p>0,05$).

Рівень сироваткового ЕЗв у 18-20 тижнів вагітності у групі П ((9,70±0,23) нмоль/л) був більший за аналогічний в контролі ((7,55±0,19) нмоль/л) у 1,28 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((10,18±0,31) нмоль/л) – у 1,35 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((9,47±0,30) нмоль/л) – у 1,25 раза ($p<0,01$).

Рівень сироваткового ЕЗв у 30-31 тиждень вагітності у групі П ((16,23±0,46) нмоль/л) був нижчий за такий в контролі ((18,10±1,26) нмоль/л) у 1,12 раза ($p>0,05$), у групі ПА ((14,97±0,89) нмоль/л) – відповідно у 1,21 раза ($p>0,05$), у групі ПГ ((16,81±0,51) нмоль/л) – у 1,08 раза ($p>0,05$).

Рівень сироваткового ЕЗв у 36-37 тижнів вагітності у групі П ((18,22±0,42) нмоль/л) був нижчий за аналогічний в контролі ((23,99±1,55) нмоль/л) у 1,32 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((17,30±0,50) нмоль/л) – у 1,39 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((18,64±0,58) нмоль/л) – у 1,29 раза ($p<0,01$).

Рівні сироваткового некон'югованого ЕЗв у групі з мікропролактиновою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з синдромом гіперпролактинемії у всі визначені терміни дослідження ($p>0,05$) (рис. 4.3).

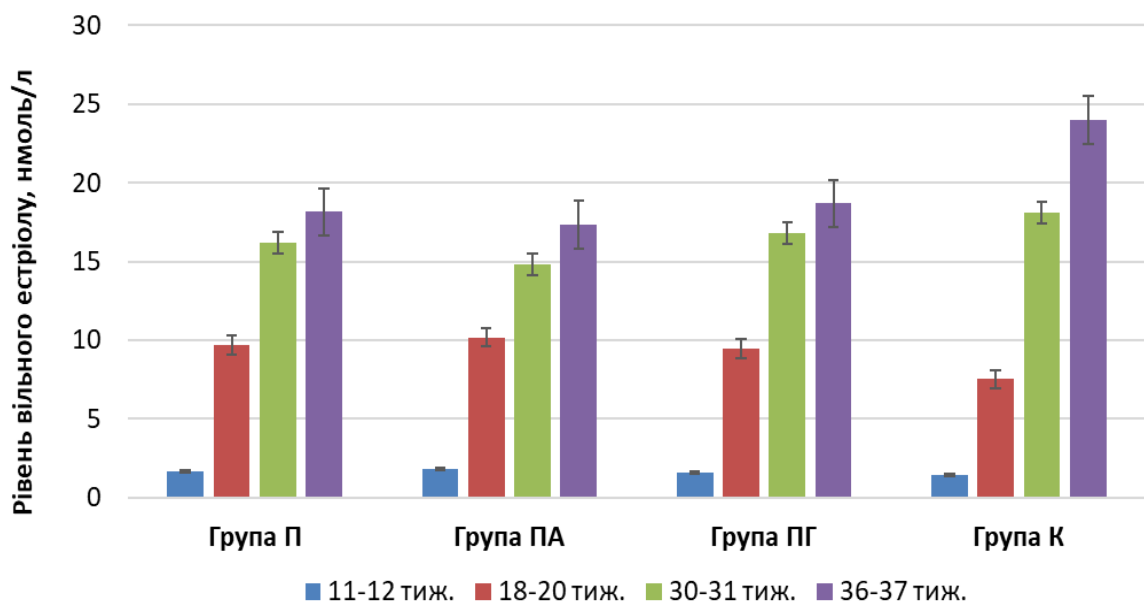


Рис. 4.3. Середні сироваткові рівні некон'югованого ЕЗ у досліджуваних групах в динаміці вагітності

Рівні сироваткового Р4 були нижчими за такі у групі К у обстежених вагітних впродовж усієї вагітності.

Сироватковий вміст Р4 у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($(28,71 \pm 0,72)$ нг/мл) був нижчий за такий в контролі ($(32,90 \pm 0,40)$ нг/мл) у 1,15 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(27,58 \pm 0,96)$ нг/мл) – відповідно у 1,19 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(29,23 \pm 0,98)$ нг/мл) – у 1,13 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий вміст Р4 у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(36,08 \pm 0,68)$ нг/мл) був менший за аналогічний в контролі ($(45,12 \pm 0,74)$ нг/мл) у 1,25 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(37,55 \pm 1,28)$ нг/мл) – у 1,20 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(35,40 \pm 0,79)$ нг/мл) – у 1,27 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий вміст Р4 у 30-31 тиждень вагітності у групі П ($(93,53 \pm 2,87)$ нг/мл) був нижчий за такий в контролі ($(115,35 \pm 1,41)$ нг/мл) у 1,23 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(87,40 \pm 3,48)$ нг/мл) – відповідно у 1,32 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(96,38 \pm 3,94)$ нг/мл) – у 1,20 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий вміст Р4 у 36-37 тижнів вагітності у групі П ($(97,01 \pm 1,21)$ нг/мл) був менший за такий в контролі ($(171,09 \pm 12,12)$ нг/мл) у 1,76 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(94,40 \pm 1,83)$ нг/мл) – у 1,81 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(98,22 \pm 1,56)$ нг/мл) – у 1,74 раза ($p < 0,01$).

Рівні сироваткового Р4 у групі з мікропролактиномою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу у всі визначені терміни дослідження ($p > 0,05$) (рис. 4.4).

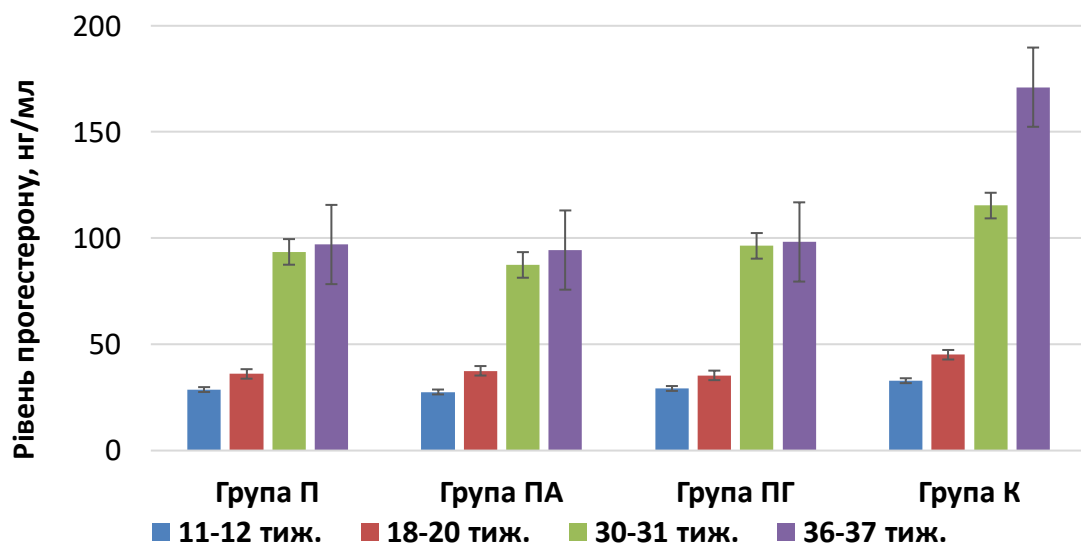


Рис. 4.4. Середні сироваткові рівні Р4 у досліджуваних групах в динаміці вагітності

Таким чином, у проведеному дослідженні вперше визначені особливості динаміки сироваткових рівнів ПРЛ, ЛПЛ, некон'югованого ЕЗ, Р4 під час вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.

У обстежених вагітних з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії впродовж усього гестаційного періоду реєструються підвищені рівні ПРЛ (у 11-12 тижнів – $102,27 \pm 4,55$ проти $(57,32 \pm 3,38)$ нг/мл), у 18-20 тижнів – $233,59 \pm 11,21$ проти $(138,27 \pm 7,11)$ нг/мл, у 30-31 тиждень – $316,64 \pm 11,47$ проти $(231,39 \pm 11,01)$ нг/мл, у 36-37 тижнів – $365,21 \pm 10,07$ проти $(279,52 \pm 10,33)$ нг/мл та знижені рівні Р4 (відповідно $28,71 \pm 0,72$ проти $(32,90 \pm 0,40)$ нг/мл; $36,08 \pm 0,68$ проти $(45,12 \pm 0,74)$ нг/мл; $93,53 \pm 2,87$ проти $(115,35 \pm 1,41)$ нг/мл; $97,01 \pm 1,21$ проти $(171,09 \pm 12,12)$ нг/мл).

Вміст ЛПЛ був знижений у 11-12 тижнів гестації ($0,66 \pm 0,01$ проти $(0,73 \pm 0,01)$ мг/л) і у 36-37 тижнів ($7,17 \pm 0,21$ проти $(9,25 \pm 0,20)$ мг/л) та підвищений у 18-20 тижнів ($3,84 \pm 0,06$ проти $(2,99 \pm 0,08)$ мг/л) і у 30-31 тиждень ($7,60 \pm 0,19$ проти $(6,27 \pm 0,16)$ мг/л); рівень ЕЗв підвищений у 11-12 тижнів ($1,66 \pm 0,06$ проти $(1,42 \pm 0,07)$ нмоль/л) і у 18-20 тижнів ($9,70 \pm 0,23$ проти $(7,55 \pm 0,19)$ нмоль/л), знижений у 30-31 тиждень ($16,23 \pm 0,46$ проти $(18,10 \pm 1,26)$ нмоль/л) і у 36-37 тижнів ($18,22 \pm 0,42$ проти $(23,99 \pm 1,55)$ нмоль/л), що є підґрунтям для формування плацентарної дисфункції і розвитку плацентаасоційованих гестаційних та акушерських ускладнень, що потребує своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів

4.2. Особливості матковофетоплацентарного кровоплину у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, впродовж вагітності

Для визначення стану кровоплину у матковофетоплацентарній системі під час вагітності проводили доплерівське дослідження ПП кровотоку маткових

артерій у 11-12, 29-31 і 36-37 тижнів, ПІ пуповинної артерії, середньої мозкової артерії та венозної протоки у 29-31 і 36-37 тижнів. Оцінювали церебро-плацентарне співвідношення для оцінки розподілу кровотоку між мозком і плацентою у відповідь на потенційну недостатність кисню. Його розраховували шляхом відношення ПІ (показника опору кровотоку) в середній мозковій артерії плода до ПІ у пуповинній артерії [148].

При проведенні доплерографії під час вагітності середній ПІ маткових артерій як у контрольній групі, так і у групах жінок з гіперпролактинемією був найбільшим у 11-12 тижнів вагітності і дорівнював у групі ПІ $1,25 \pm 0,04$, у групі ПА – $1,33 \pm 0,07$, у групі ПГ – $1,21 \pm 0,06$ проти $1,02 \pm 0,04$ у групі К (табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Середній ПІ маткових артерій у досліджуваних групах вагітних
впродовж гестації, $M \pm SEM$**

Група	Термін гестації, тижні		
	11-12	29-31	36-37
П, n=57	$1,25 \pm 0,04^k$	$0,92 \pm 0,02^k$	$0,90 \pm 0,02^k$
ПА, n=21	$1,33 \pm 0,07^k$	$1,05 \pm 0,03^k$	$0,94 \pm 0,02^k$
ПГ, n=36	$1,21 \pm 0,06^k$	$0,86 \pm 0,03^k$	$0,88 \pm 0,03^k$
К, n=30	$1,02 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$

Примітки:

1. ^k – статистично значима різниця з показником групи К ($p < 0,05$);
2. Статистично вірогідної різниці між групами ПА і ПГ не виявлено ($p > 0,05$).

Середній ПІ маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації у жінок групи П був більшим за аналогічний в контролі, але між групами з мікропролактиномами та гіперпролактинемією непухлинного генезу не відрізнявся: у 29-31 тиждень вагітності у групі П він складав $0,92 \pm 0,02$, у групі ПА – $1,05 \pm 0,03$ і у групі ПГ – $0,86 \pm 0,03$ проти $0,79 \pm 0,02$ у групі К; у 36-37 тижнів у групі ПА він дорівнював $0,90 \pm 0,02$, у групі ПА – $0,94 \pm 0,02$ і у групі ПГ – $0,88 \pm 0,03$ проти $0,69 \pm 0,02$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$) (див. табл. 4.1).

ПІ пуповинної артерії у групі П у 29-31 тиждень був $1,06 \pm 0,02$, у групі ПА – $1,08 \pm 0,03$, у групі ПГ – $1,06 \pm 0,02$ проти $0,95 \pm 0,02$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,02 \pm 0,02$, $1,09 \pm 0,03$, $0,99 \pm 0,02$ проти $0,92 \pm 0,02$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} < 0,04$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

**ПІ пуповинної та середніх мозкових артерій, венозної протоки
плода у досліджуваних групах вагітних впродовж гестації, $M \pm SEM$**

Група	Термін гестації, тижні	
	29-31	36-37
Пуповинна артерія		
П, n=57	$1,06 \pm 0,02^к$	$1,02 \pm 0,02^к$
ПА, n=21	$1,08 \pm 0,03^к$	$1,09 \pm 0,03^{к,пг}$
ПГ, n=36	$1,06 \pm 0,02^к$	$0,99 \pm 0,02^{к,па}$
К, n=30	$0,95 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$
Середні мозкові артерії		
П, n=57	$1,74 \pm 0,04^к$	$1,64 \pm 0,04^к$
ПА, n=21	$1,68 \pm 0,04^к$	$1,62 \pm 0,04^к$
ПГ, n=36	$1,76 \pm 0,06^к$	$1,65 \pm 0,06$
К, n=30	$2,15 \pm 0,05$	$1,81 \pm 0,04$
Венозна протока		
П, n=57	$0,67 \pm 0,01$	$0,64 \pm 0,02$
ПА, n=21	$0,68 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,02$
ПГ, n=36	$0,67 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$
К, n=30	$0,67 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,01$

Примітка. ^{па, пг,к} – статистично значима різниця з показником групи ПА, ПГ, К ($p < 0,05$).

ПІ середніх мозкових артерій у групі П у 29-31 тиждень дорівнював $1,74 \pm 0,04$, у групі ПА – $1,68 \pm 0,04$, у групі ПГ – $1,76 \pm 0,06$ проти $2,15 \pm 0,05$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності –

відповідно $1,64 \pm 0,04$, $1,62 \pm 0,04$, $1,65 \pm 0,06$ проти $1,81 \pm 0,04$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$) (див. табл. 4.2).

ПІ венозної протоки не мав вірогідних відмінностей з контролем впродовж вагітності: у групі П у 29-31 тиждень ПІ був рівним $0,67 \pm 0,01$, у групі ПА – $0,68 \pm 0,02$, у групі ПГ – $0,67 \pm 0,01$ проти $0,67 \pm 0,01$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} > 0,05$, $p_{пг-к} > 0,05$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,64 \pm 0,01$, $0,66 \pm 0,02$, $0,63 \pm 0,02$ проти $0,69 \pm 0,01$ ($p_{п-к} > 0,05$, $p_{па-к} > 0,05$, $p_{пг-к} > 0,05$, $p_{па-пг} > 0,05$) (див. табл. 4.2).

Церебро-плацентарне співвідношення у групі П у 29-31 тиждень сягало $1,65 \pm 0,04$, у групі ПА – $1,57 \pm 0,04$, у групі ПГ – $1,69 \pm 0,06$ проти $2,30 \pm 0,07$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,66 \pm 0,07$, $1,51 \pm 0,06$, $1,73 \pm 0,10$ проти $2,29 \pm 0,08$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} < 0,04$) (див. табл. 4.2, рис. 4.5).

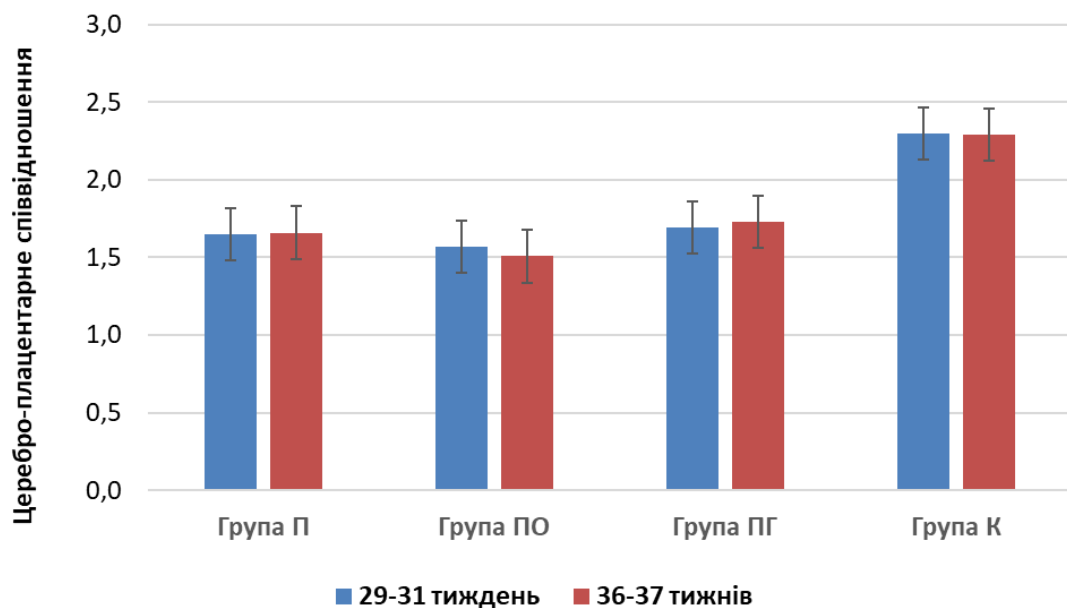


Рис. 4.5. Церебро-плацентарне співвідношення при доплерометрії фетоплацентарного кровотоку у досліджуваних групах вагітних

Таким чином, вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу

характеризується аномальними змінами кровообігу у матковофетоплацентарній системі в динаміці гестації, які свідчать про наявність у таких жінок фетоплацентарної дисфункції різного ступеня вираженості і проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів при веденні вагітності.

Середній ПІ маткових артерій є найбільшим у 11-12 тижнів гестації і впродовж усієї вагітності перевищує аналогічний показник у вагітних без нейроендокринних порушень, але статистично не відрізняється у осіб з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу.

Середній ПІ пуповинної артерії перевищує у другому та третьому триместрі аналогічний показник здорових вагітних, у терміні 36-37 тижнів він вірогідно більший у жінок з мікропролактиномами порівняно з особами з ідіопатичною гіперпролактинемією.

Середній ПІ середньої мозкової артерії у другому та третьому триместрі нижчий за такий у вагітних без нейроендокринних порушень, але відсутні вірогідні статистичні відмінності між вагітними з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу.

Церебро-плацентарне співвідношення знижено у осіб з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу порівняно з вагітними без нейроендокринних порушень, при цьому серед вагітних з гіперпролактинемією у когорті осіб з мікроаденомами цей показник нижчий, ніж у вагітних без нейроендокринних порушень.

У проведеному дослідженні не виявлено відмінностей щодо середнього ПІ венозної протоки у вагітних з гіперпролактинемією та вагітними без нейроендокринних порушень.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [18, 149-151]:

1. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Вісник морської медицини. Матеріали II

міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. 2023; 2(99) (квітень-червень):222-223. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171419>.

2. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983>.

3. Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. Journal of Education, Health and Sport. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2025.78.61768><https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/61768><https://zenodo.org/records/15565937>

4. Мартиновська ОВ. Стан фетоплацентарного кровотоку у вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2-3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022: 100-111. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/11383/TEZY2022.pdf?sequence=1>.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АБОРТИВНОГО МАТЕРІАЛУ ТА ПОСЛІДІВ ВІД ЖІНОК З ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Дослідження охоплювало 30 жінок групи П репродуктивного віку з вагітністю, яка настала внаслідок лікування безпліддя, зумовленого синдромом гіперпролактинемії. Проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортівного матеріалу від жінок групи П1 з мимовільними викиднями у терміні 5-12 тижнів та 22 послідів від жінок групи П2. У дослідження не ввійшли вагітні з синдромом гіперпролактинемії на тлі макропролактином та порушень функції щитоподібної залози.

Контролем були 10 зразків абортівного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від здорових вагітних без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності контрольної групи К2.

У здорових жінок контрольної групи К1, яким зроблено штучний аборт, у зіскрібках порожнини матки визначалися ознаки, що узгоджуються з даними інших авторів [152, 153] щодо загальновідомих структурних компонентів, таких як синцитіотрофобласт, цитотрофобласт (шар Ланганса), мезенхіма та її структурні компоненти, а саме: гемокапіляри, клітини Гофбауера (плацентарні макрофаги), колагенові та ретикулярні волокна, фіброласти в товщі мезенхіми (рис. 5.1).

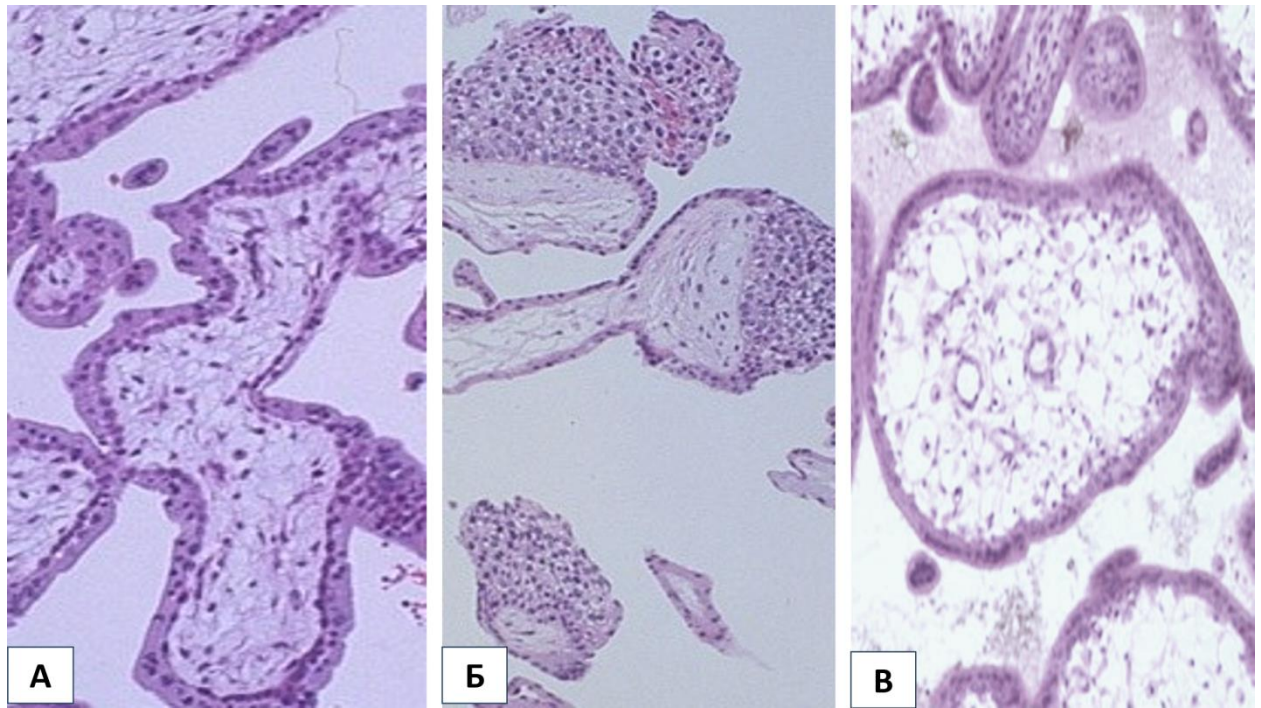


Рис. 5.1. Ворсинки хоріона у пацієнток контрольної групи:

А – великі вторинні ворсинки хоріона, вкриті двома шарами клітин – цитотрофобластом і синцитіотрофобластом, кровоносні судини у ворсинках не помітні;

Б – ворсинки хоріона з проліферувальним синцитіотрофобластом на верхівках;

В – третинні ворсинки з екстраембріональним мезобластом у центрі, додатковими ембріональними кровоносними судинами на стадії оточення цитотрофобластом.

H&E. 36. $\times 250$.

На 5-6-му тижні гестації візуалізували вторинні ворсини хоріону з вrostанням мезобласту в серцевину ворсинок. Відмінною особливістю третинних ворсинок хоріона на 7-8-му тижні гестації була наявність в їх сполучнотканинній стромі судин, що формуються, порожніх або заповнених зрілими та незрілими еритроцитами та множинні зони синцитіального брунькування, що свідчили за наявність активної проліферації та розвиток ворсин.

При проведенному дослідженні абортівного матеріалу жінок групи П1 у всіх випадках були виявлені ознаки затримки диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня, пригнічення інвазивних процесів цитотрофобласту, збільшенням обсягу фібриноїду у міжворсинчастому просторі, набряку строми ворсин, що можна вважати морфологічною основою порушення плацентації та первинної плацентарної дисфункції (рис. 5.2).

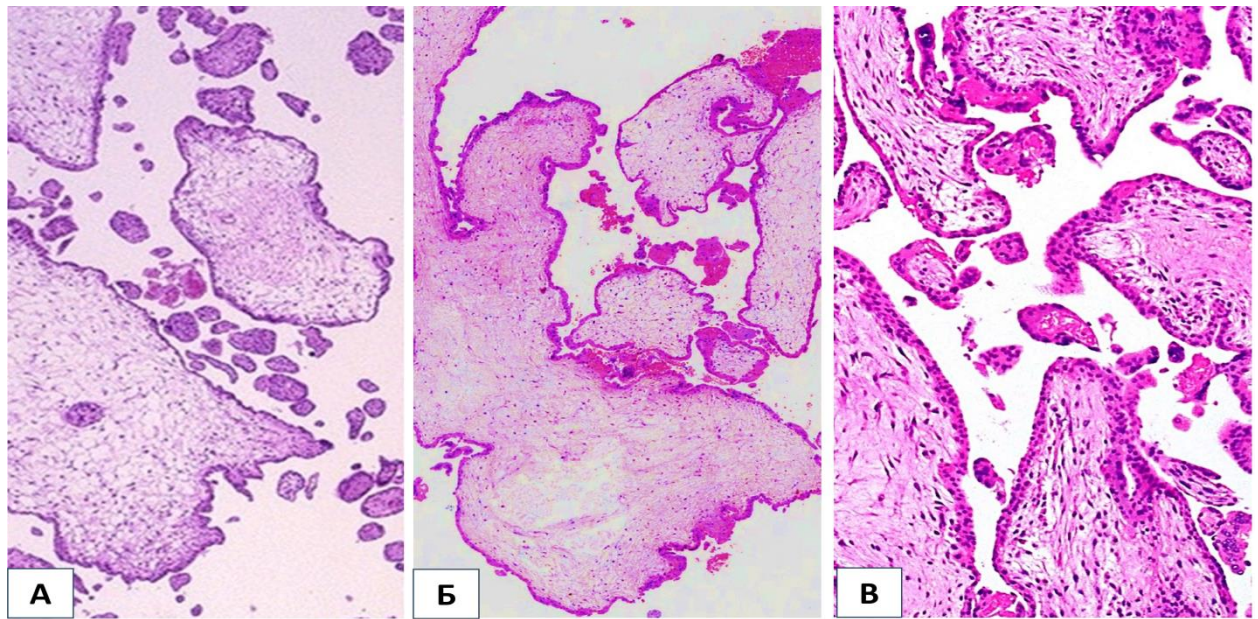


Рис. 5.2. Затримка диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня у жінок групи П1:

А – ворсини, вкриті стоншеним одношаровим трофобластом, зі стромою з набряклої пухкої сполучної тканини;

Б – безсудинні гідропічні ворсинки з утворенням цистерни та мінімальною трофобластичною проліферацією;

В – склероз строми ворсинок хоріона.

H&E. 36. ×250.

У 4 (50,00 %) пацієнток групи П1 був діагностований мимовільний викидень у ході, серед яких у двох жінок (25,00 %) у терміні 7-8 тижнів і у двох жінок (25,00 %) у терміні 9-12 тижнів. У зіскрібках порожнини матки децидуальна тканина мала ознаки балонної дистрофії, невелику кількість

вторинних безсудинних ворсин різних розмірів, що розташовувалися по всій поверхні плодового яйця з переважанням на базальній частині децидуальної оболонки, невелике відкладення міжворсинчастого фібриноїду. Строма безсудинних ворсинок, вкритих одношаровим трофобластом, складалася з набряклої пухкої сполучної тканини з наявністю невеликої кількості відросткових клітин типу фіброblastів та гістіоцитів, редукцією ворсинчастого цитотрофобласту (див. рис. 5.2). Характерною рисою було зниження інвазії цитотрофобласту в спіральні артерії, осередкові фібриноїдні некрози базальної оболонки децидуальної тканини із запальною інфільтрацією лейкоцитами та лімфоцитами.

Безсудинні ворсини зустрічалися частіше у 2 (25,00 %) випадках переривання вагітності у терміні 7-8 тижнів, їх загальна площа була вірогідно вища, ніж аналогічна в групі K1, – (90756 ± 489) мкм² проти $(72\,355 \pm 692)$ мкм² ($p < 0,01$).

В ендометрії іноді реєстрували світлі залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. У просвіт залоз виступали псевдососочкові розростання циліндричного епітелію, що містили повнокровні капіляри (рис. 5.3(А)).

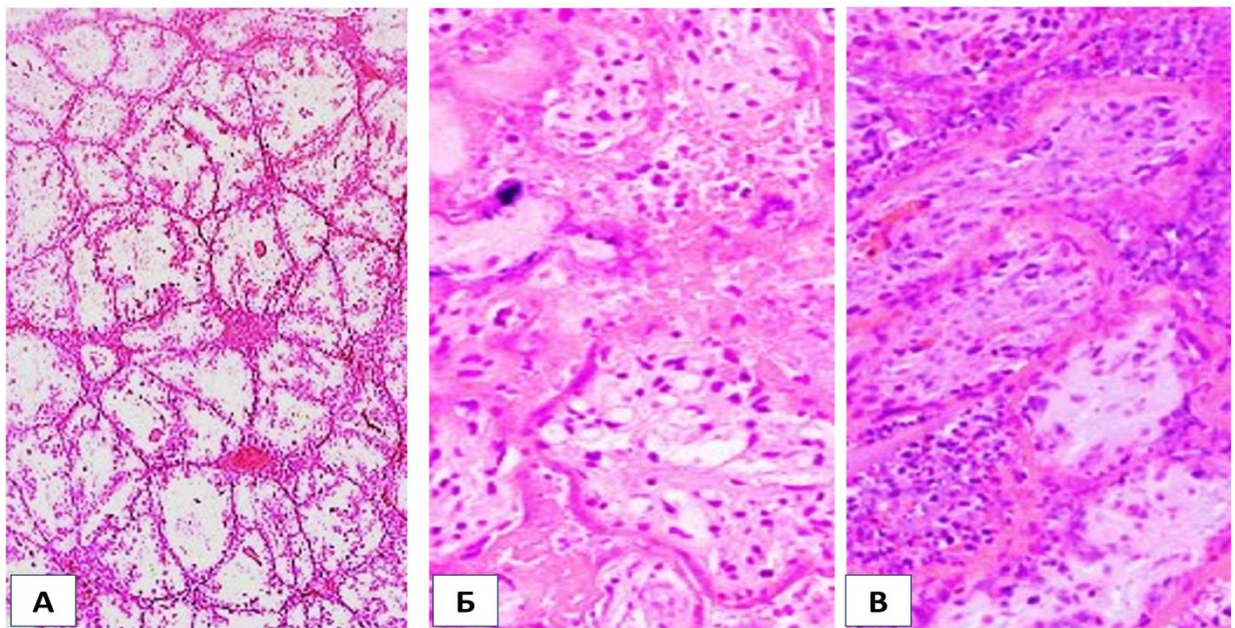


Рис. 5.3. Морфологічні особливості абортивного матеріалу при викиднях на тлі гіперпролактинемії:

А – ендометрій, світлі залози Овербека з псевдососочковими розростаннями циліндричного епітелію;

Б – некроз цито- та синцитіотрофобласту, аваскулярні ворсинки та відкладення фібрину навколо ворсинок;

В – некротичні ворсинки з лімфогістіоплазмочитарним інфільтратом навколо.

H&E. 36. ×250.

У 3 (37,50 %) пацієнток групи П1 діагностований викидень, що не відбувся, у термінах гестації 5-6, 7-8 і 11-12 тижнів. У цих випадках спостерігали більш великі вогнища фібриноїдного некрозу децидуальної тканини і гіповаскуляризованих ворсин хоріону з втратою покривного трофобласту, зі зменшеною кількістю плацентарних макрофагів в стромі (див. рис. 5.3(Б)). Був виражений набряк строми ворсинок, лімфогістіоплазмочитарна інфільтрація, були відсутні залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. Зустрічалися групи ворсин з некротизованим трофобластичним епітелієм, заміщеним фібрином з формуванням афункціональних зон (див. рис. 5.3(Б,В)). Загальна площа гіповаскуляризованих ворсинок була збільшена порівняно з неускладненим перебігом вагітності в аналогічні терміни вагітності в середньому у 1,56 раза. Можливим патогенетичним механізмом порушення васкуляризації ворсинок хоріону було зниження гормонального впливу Р4 та залежних від нього факторів росту внаслідок гіперпролактинемії.

У 1 (12,50 %) пацієнтки з вагітністю, що не розвивається, у терміні 11-12 тижнів гестації реєстрували велику кількість середніх і великих склерозованих аваскулярних первинних та вторинних ворсин у пухкій сполучнотканинній стромі з невеликою кількістю багатовідросткових фібробластоподібних клітин, повною відсутністю макрофагів Кашенко-Гофбауера. Покривний епітелій ворсин був стоншений та сплюснений, місцями відсутній. У ворсинах третинного типу спостерігали редукцію капілярного

русла, набряк та вогнищеві вирости трофобласту. Децидуальна тканина набрякла, з вакуольною трансформацією, переважають малодиференційовані клітини. Спіральні судини слабо виражені з фібриноїдним набуханням їх стінок. Звертала увагу повна відсутність вільних інтерстиціальних цитотрофобластів та їх інвазії. Склерозовані ворсини у цьому випадку можна розглядати як результат первинної редукції ембріонального кровообігу у сполученні з запаленням децидуальної оболонки.

У більшості гістологічних препаратів абортівного матеріалу відзначалася наявність ділянок ендометрія з недостатньою гравідарною трансформацією, осередковою децидуоподібною реакцією стромы, поліморфізмом та недорозвиненням залоз децидуальної оболонки. Були відсутніми ознаки диференціювання мезенхімальних ворсинок хоріону в інші типи – ствові, проміжні незрілі, можливо, внаслідок порушення їх васкуляризації.

Таким чином, у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі вагітності, при ранніх втратах вагітності інвазійний інтерстиціальний потенціал цитотрофобласта був початково знижений внаслідок відсутності або редукції дистальних проліфератів цитотрофобласта в дистальних відділах якірних а- або гіповаскуляризованих та склерозованих ворсин на межі ворсинчастого хоріону. У 5 з 8 випадків відмічали інвазію цитотрофобласта тільки на рівні поверхневих відділів компактного шару з відкладенням фібриноїду навколо трофобласту. У жодному з випадків мимовільних викиднів не виявлена нідація трофобласта в спонгіозний шар ендометрія. Серед трофобластичних клітин значно рідше, ніж у групі K1, зустрічалися багатоядерні клітини, які є морфологічною ознакою завершення першої хвилі цитотрофобластичної інвазії. Внутрішньосудинна інвазія трофобласту з субендотеліальною локалізацією цитотрофобласта виявилася лише у 2 (25 %) зіскрібках ендометрія групи П1. У цих випадках ендотеліальне вистелення було збереженим практично на всьому протязі, клітини цитотрофобласту були

поодинокими, відкладення фібриноїду були недостатніми порівняно з контролем. Отримані дані свідчать про відсутність у групі П1 завершеності гестаційного ремоделювання спіральних артерій внаслідок відставання або відсутності активності цитотрофобластичної інвазії.

Проведене дослідження продемонструвало сповільнення темпів децидуалізації стромы ендометрія. У контрольній групі відбувалося достовірне зменшення площі децидуальних клітин з 9-го тижня гестації з диференціюванням їх у епітеліюїдні. Про відставання гравідарної перебудови ендометрія у групі П1 свідчила слабка спіралізація ендометріальних артерій у паріетальній децидуальній оболонці.

У всіх зразках абортівного матеріалу від жінок групи П1 у гравідарному ендометрії виявлено лімфогістіоплазмочитарну інфільтрацію, що носила дифузний або осередковий, переважно периваскулярний та/або перигландулярний характер. У складі запального інфільтрату переважали лімфоцити та гістіоцити або поліморфноядерні лейкоцити.

Проведене гістологічне дослідження послідів від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії показало достовірні відмінності з послідами від породіль контрольної групи К2 (табл. 5.1, рис. 5.4).

Таблиця 5.1.

**Характеристика послідів від породіль з вилікуваним безпліддям
внаслідок синдрому гіперпролактинемії, n (%)**

Показник	Група П2, n=22	Група К2, n=20	ВШ [95%ДІ]
1	2	3	4
Маса посліду ≤ 500 г	14 (63,64) ^{к2}	4 (20,00)	7,00 [1,73-28,34]
Маса посліду > 550 г	8 (36,36) ^{к2}	16 (80,00)	0,14 [0,04-0,58]
Товщина плаценти < 2 см	12 (54,55) ^{к2}	4 (20,00)	4,80 [1,21-19,08]
Інфаркти материнської поверхні	9 (40,91) ^{к2}	2 (10,00)	6,23[1,15-33,77]
Інфаркти плодової поверхні	5 (22,73)	1 (5,00)	5,59 [0,59-52,73]

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
Червоні інфаркти	3 (13,64) ^{к2}	0 (0,00)	p>0,05
Білі інфаркти	11 (50,00) ^{к2}	3 (15,00)	5,67 [1,28-25,02]
Некрози	18 (81,82) ^{к2}	4 (20,00)	18,00 [3,86-84,04]
Кальцифікати	9 (40,91) ^{к2}	1 (5,00)	13,15 [1,48-116,73]
Оклюзивні тромби	4 (18,18)	1 (5,00)	4,22 [0,43-41,45]
Периворсинчастий фібриноїд	9 (40,91) ^{к2}	2 (10,00)	6,23 [1,15-33,77]
Збільшені синцитіальні вузли	12 (54,55) ^{к2}	3 (15,00)	6,8000 [1,54-30,08]
Дистальна гіпоплазія ворсин плаценти	8 (36,36) ^{к2}	1 (5,00)	9,50 [1,07-84,26]

Примітка.^{к2} – різниця статистично достовірна з показниками групи К2 (p<0,05).

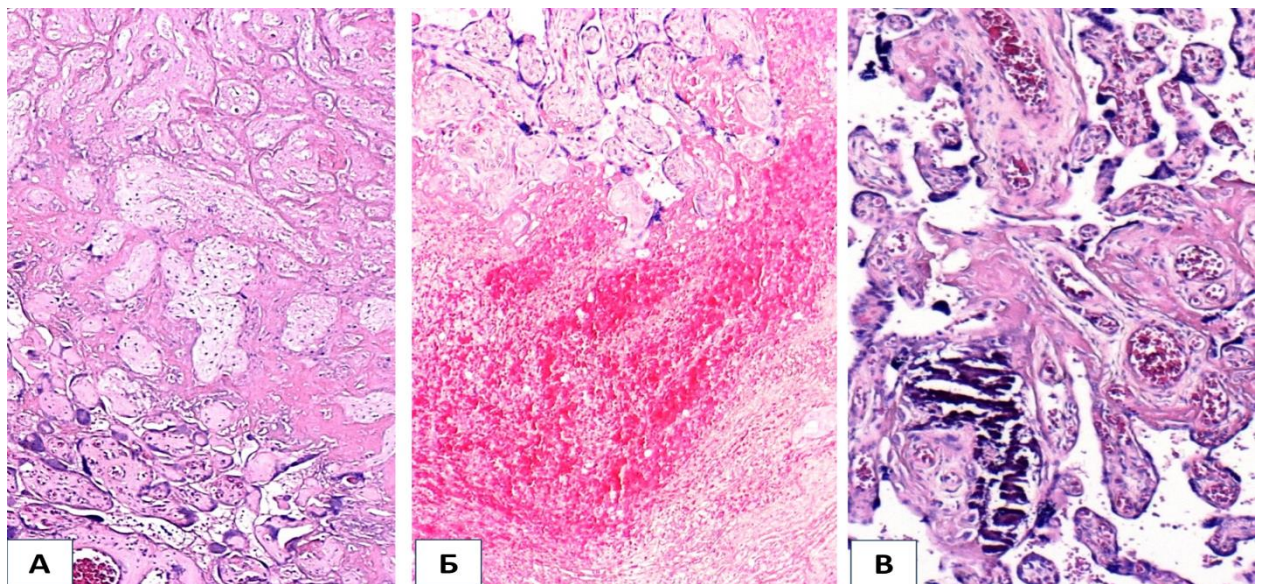


Рис. 5.4. Морфологічні особливості послідів від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії:

А – старий білий інфаркт з некротизованими, позбавленими синцитією, склеєними між собою ворсинами рясним відкладенням фібриноїду, у деяких стовбурових ворсинах відзначається тромбоз судин, у деяких – облітерація судин. По периферії інфаркту реєструються збережені ворсини з наявністю синцитіальних вузликів, різким повнокров'ям та стазом у судинах;

Б – червоний інфаркт з міжворсинчастими тромбами з еритроцитів і ниток фібрину, оточений деякою кількістю некротизованих ворсин, замуrowаних у фібрин;

В – замуrowані у фібриноїд ворсини із втратою синцитіотрофобласту, відкладенням солей кальцію в стромі.

Н&Е, зб. $\times 30$.

Середня маса посліду у групі П2 склала в середньому ($481,76 \pm 7,21$) г і була вірогідно меншою за таку в контролі ($(508,61 \pm 3,89)$ г) ($p < 0,01$). Число породіль з масою посліду менше за 500 г у групі П2 перевищувало таке в контролі в 3,18 рази ($p < 0,01$), а з масою більше 500 г було менше у 2,20 рази ($p < 0,01$). У групі П2 у 2,20 рази ($p < 0,01$) частіше зустрічалися плаценти товщиною менше за 2 см.

Форма плацент у групах П2 і К2 була переважно овальна, але у групі П2 зустрічалися окремі плаценти листоподібної, трикутної, неправильної овальної форми з додатковими долями (рис. 5.5).

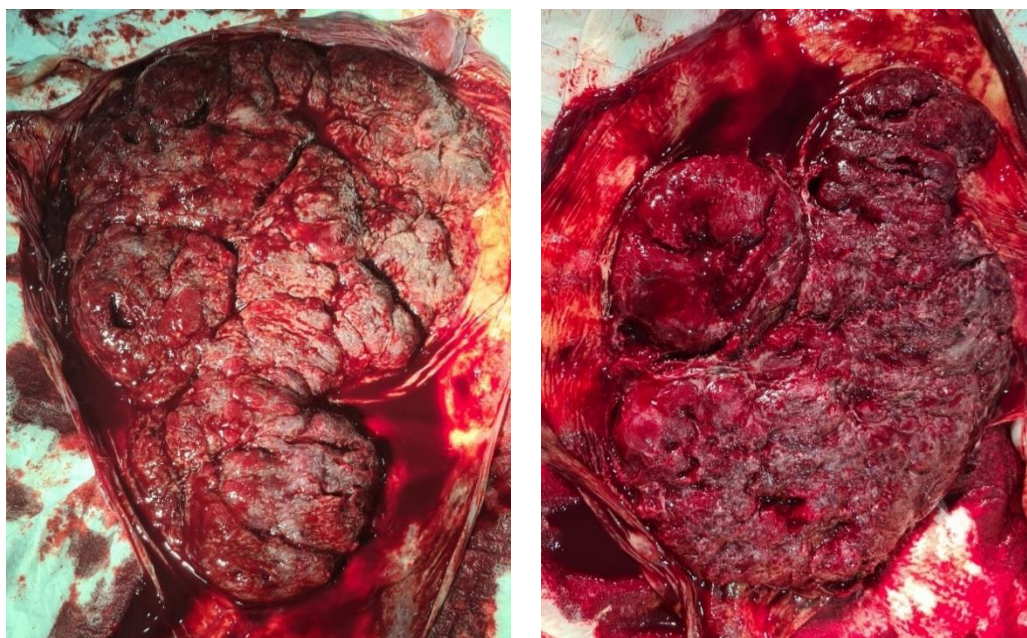


Рис. 5.5. Плаценти неправильної овальної форми з додатковими долями від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії

Як видно з табл. 5.1, у плацентах породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії порівняно з контролем статистично вірогідно частіше реєстрували інфаркти материнської поверхні у 4,09 рази, інфаркти плодової поверхні – у 4,55 рази, білі інфаркти – у 3,33 рази, некротизовані ділянки – у 4,09 рази, кальцифікати – у 8,18 рази, депозити периворсинчастого фібриноїду – у 4,09 рази, збільшені синтиціальні вузли – у 3,64 рази, дистальну гіпоплазію ворсин хоріона у 7,27 рази.

У групі П2 інфаркти в основному були хронічними, у міжворсинчастому просторі зустрічалися старі тромби. Характерним було викривлення і укорочення ворсинчастого дерева, 2/3 ворсин були повнокровними ($p < 0,01$). Було різко збільшено кількість ворсин, позбавлених епітелію та замуrowаних у фібриноїд. За рахунок значного зменшення термінальних ворсин у групі П2 різко зростала частка проміжних і викривлених ворсин, що супроводжувалося зміною топографії поверхні, в окремих ділянках з набряком та деструкцією. Порівняно з контролем зростала кількість склерозованих та набрякових ворсин, збільшувалася кількість фібриноїду у міжворсинчастому просторі.

Виявлено суттєві зміни у позаплацентарних плодових оболонках, такі як збільшення гідрофільності, набухання волокон, розпушування сполучної тканини, помітне зменшення кількості фібробластів. У судинах хоріальної пластини та ворсин спостерігався нерівномірний склероз, набряк, проліферація ендотелію, особливо в артеріолах. Відзначалося плазматичне просочування стінок дрібних судин децидуальної оболонки та гіллястого хоріону.

Таким чином, вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії з першого триместру супроводжується ознаками первинної плацентарної дисфункції з порушеннями диференціювання та васкуляризації ворсинчастого хоріону, недостатністю цитотрофобластичної інвазії, затримкою гестаційного ремоделювання спіральних артерій та незавершеною децидуалізацією ендометріальної стромы, що може приводити до ранніх втрат вагітності, а пізніше – до плацентаасоційованих захворювань

вагітності. Морфофункціональні патологічні особливості подальшого формування та функціонування посліду у другому та третьому триместрах гестації маніфестують статистично значимим збільшенням випадків дисфункції плаценти, загрози переривання вагітності, багатоводдя, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів.

Матеріали розділу приведені у друкованій праці [154]:

1. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Морфологічна характеристика абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемія. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;2(76):78-87. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>.

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ВИЛКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ ЗА РОЗРОБЛЕНОЮ МЕТОДИКОЮ

Відповідно даним, приведеним у попередніх розділах, групи ОА і ПА, ОГ і ПГ були однорідними за основними клініко-анамнестичними, вихідними лабораторними і доплерометричними даними, що дозволило проводити порівняльні дослідження ефективності застосування методики ведення вагітності.

У першому триместрі вагітності у групі О відбулося 2 (3,03 %) викидня, у групі П – 16 (28,07 %) викиднів (ВШ 0,08 [0,12-0,37], $p < 0,01$), у результаті під подальшим спостереженням знаходилося 64 вагітні групи О і 41 вагітна групи П, у тому числі 27 вагітних групи ОА, 37 вагітних групи ОГ, 13 вагітних групи ПА і 28 вагітних групи ПГ.

6.1. Вплив розробленої методики ведення вагітності на секрецію плацентарних гормонів

Визначення сироваткових рівнів ПРЛ під час вагітності у жінок усіх досліджуваних груп показало його збільшення відносно вихідних значень у 11-12 тижнів.

У групі О середній сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(76,47 \pm 3,08)$ нг/мл проти $(102,27 \pm 4,55)$ нг/мл у групі П і $(57,32 \pm 3,38)$ нг/мл у групі К ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 18-20 тижнів – $(174,19 \pm 7,63)$ нг/мл проти $(233,59 \pm 11,21)$ нг/мл і $(138,27 \pm 7,11)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(274,98 \pm 7,36)$ нг/мл проти $(316,64 \pm 11,47)$ нг/мл і $(231,39 \pm 11,01)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $(305,09 \pm 7,47)$ нг/мл проти $(363,17 \pm 10,16)$ нг/мл і $(279,52 \pm 10,33)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$) (рис. 6.1).

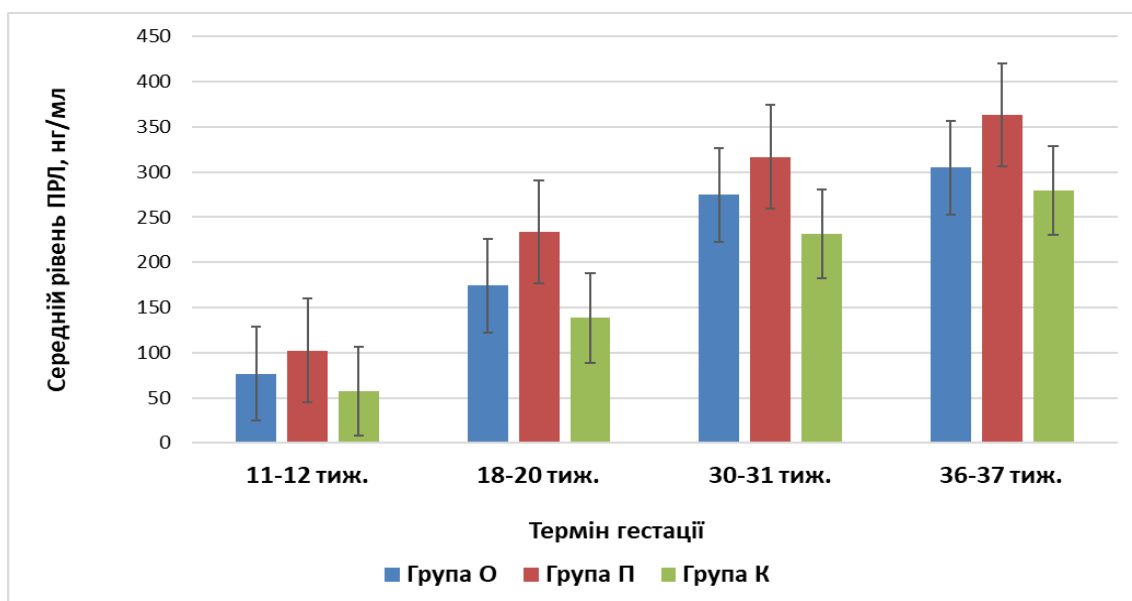


Рис. 6.1. Динаміка середніх сироваткових рівнів ПРЛ впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Під час гестаційного періоду у жінок з вагітностями, які продовжувалися, епізоди підвищення рівня ПРЛ вище референтної межі у групі ОА у терміні 11-12 тижнів вагітності спостерігали у 18,52 % (5 із 22) випадків ($p_{\text{оа-па}} < 0,01$, $p_{\text{оа-ог}} > 0,05$), у 18-20 тижнів – у 0,00 % (0 із 22) ($p_{\text{оа-па}} < 0,01$, $p_{\text{оа-ог}} > 0,05$), у 30-31 тижнів – у 0,00 % (0 із 22) ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} > 0,05$), у 36-37 тижнів – у 0,00 % (0 із 22) ($p_{\text{оа-па}} < 0,02$, $p_{\text{оа-ог}} > 0,05$); у групі ОГ відповідно – у 13,51 % (5 із 37) ($p_{\text{ог-па}} < 0,04$), у 5,41 % (2 із 37) ($p_{\text{ог-па}} < 0,01$), у 0,00 %, (0 із 37) ($p_{\text{ог-па}} > 0,05$), у 0,00 % (0 із 37) ($p_{\text{ог-па}} > 0,05$); у групі ПА – у 76,92 % (10 із 13) ($p_{\text{па-па}} < 0,01$), у 38,46 % (5 із 13) ($p_{\text{па-па}} > 0,05$), у 7,69 % (1 із 13) ($p_{\text{па-па}} > 0,05$), у 20,00 % (1 із 5) ($p_{\text{па-па}} < 0,04$); у групі ПГ – у 35,71 % (10 із 28), у 28,57 % (8 із 28), у 7,14 %, (2 із 28), у 0,00 % (0 із 20).

Застосування розробленої методики ведення вагітності привело до вірогідного зниження середніх рівнів ПРЛ у групі ОА порівняно з групою ПА та у групі ОГ порівняно з групою ПГ у всі терміни вагітності (рис. 6.2).

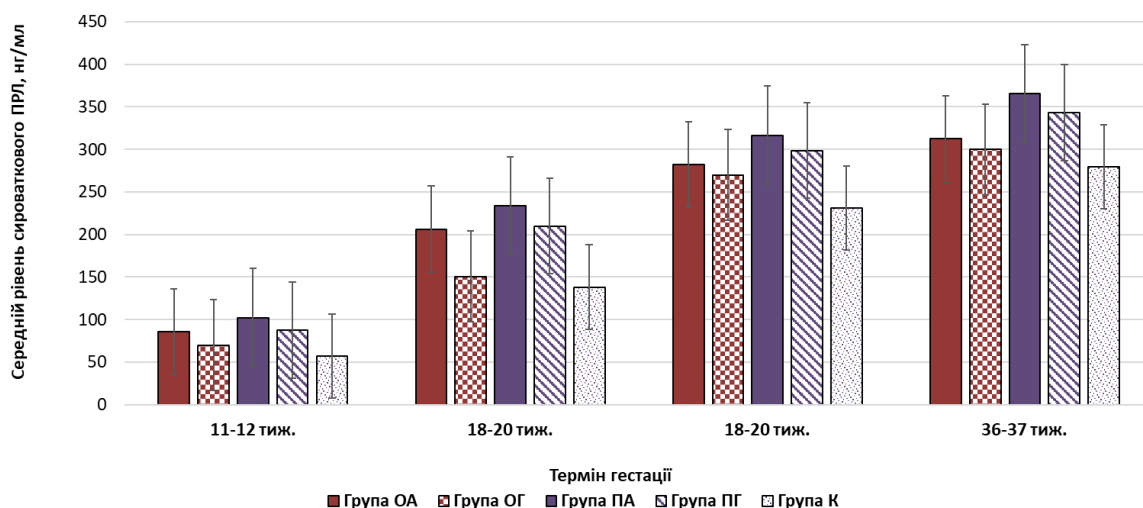


Рис. 6.2. Динаміка середніх сироваткових рівнів ПРЛ впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

У групі ОА сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації був $(85,51 \pm 4,48)$ нг/мл проти $(133,84 \pm 7,96)$ нг/мл у групі ПА ($p < 0,01$), у 18-20 тижнів – $(206,40 \pm 10,83)$ нг/мл проти $(284,55 \pm 20,55)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(282,15 \pm 12,94)$ нг/мл проти $(355,29 \pm 20,84)$ нг/мл ($p < 0,02$), у 36-37 тижнів – $(312,42 \pm 12,18)$ нг/мл проти $(355,01 \pm 11,02)$ нг/мл ($p < 0,04$) (див. рис. 6.2).

У групі ОГ сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації дорівнював $(69,88 \pm 3,86)$ нг/мл проти $(87,62 \pm 3,54)$ нг/мл у групі ПГ ($p < 0,01$), у 18-20 тижнів – $(150,68 \pm 8,87)$ нг/мл проти $(209,94 \pm 11,60)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(269,69 \pm 8,50)$ нг/мл проти $(298,70 \pm 12,92)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(299,74 \pm 9,39)$ нг/мл проти $(355,01 \pm 11,02)$ нг/мл ($p < 0,01$) (див. рис. 6.2).

Середній сироватковий вміст лПЛ у 11-12 тижнів гестації у групі О склав $(0,67 \pm 0,01)$ мг/л проти $(0,66 \pm 0,01)$ мг/л у групі П і $(0,73 \pm 0,01)$ мг/л у групі К ($p_{O-K} < 0,01$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} > 0,05$); у 18-20 тижнів – $(3,24 \pm 0,05)$ мг/л проти $(3,84 \pm 0,06)$ мг/л і $(2,99 \pm 0,08)$ мг/л ($p_{O-K} < 0,01$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} < 0,01$); у 30-31

тиждень – $(6,87 \pm 0,13)$ мг/л проти $(7,60 \pm 0,19)$ мг/л і $(6,27 \pm 0,16)$ мг/л ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – $(8,04 \pm 0,16)$ мг/л проти $(7,14 \pm 0,22)$ мг/л і $(9,25 \pm 0,20)$ мг/л ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,02$) (рис. 6.3).

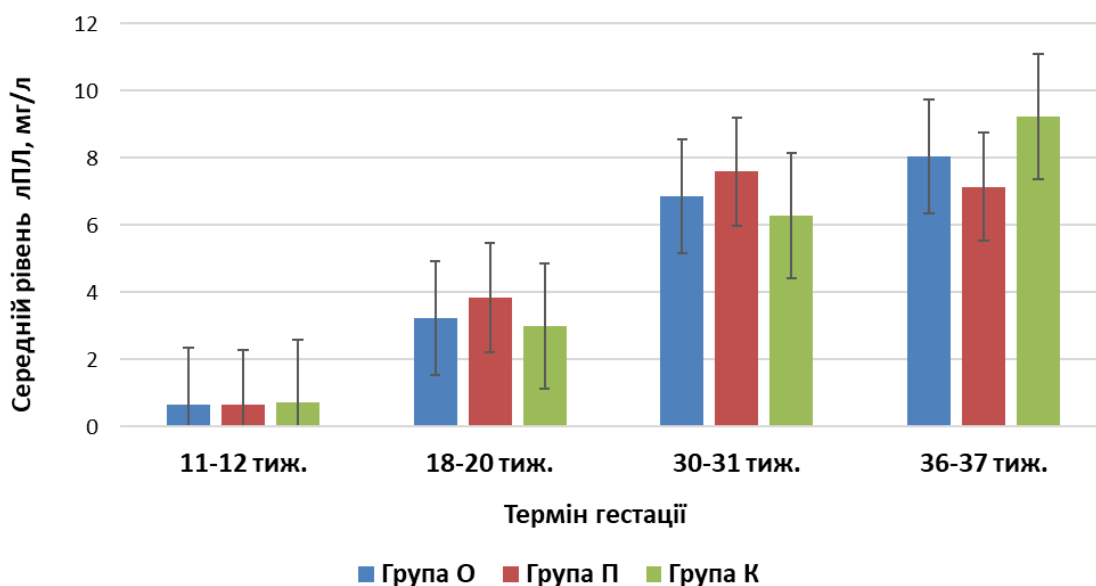


Рис. 6.3. Динаміка середніх сироваткових рівнів ЛПЛ впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Оцінка середніх рівнів ЛПЛ у 11-12 тижнів вагітності показала, що у групі ОА сироватковий вміст ЛПЛ ($(0,71 \pm 0,02)$ мг/л) не відрізнявся від аналогічного у групі ПА ($(0,67 \pm 0,01)$ мг/л) ($p > 0,05$), надалі впродовж вагітності був нижчий порівняно з групою ПА – у 18-20 тижнів вагітності склав у середньому $(3,43 \pm 0,08)$ мг/л проти $(3,89 \pm 0,08)$ мг/л ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(6,73 \pm 0,28)$ мг/л проти $(7,24 \pm 0,15)$ мг/л ($p < 0,01$), але у 36-37 тижнів вагітності у групі ОА був більший за такий у групі ПА – $(8,04 \pm 0,16)$ мг/л проти $(7,14 \pm 0,22)$ мг/л ($p < 0,01$) (рис. 6.4).

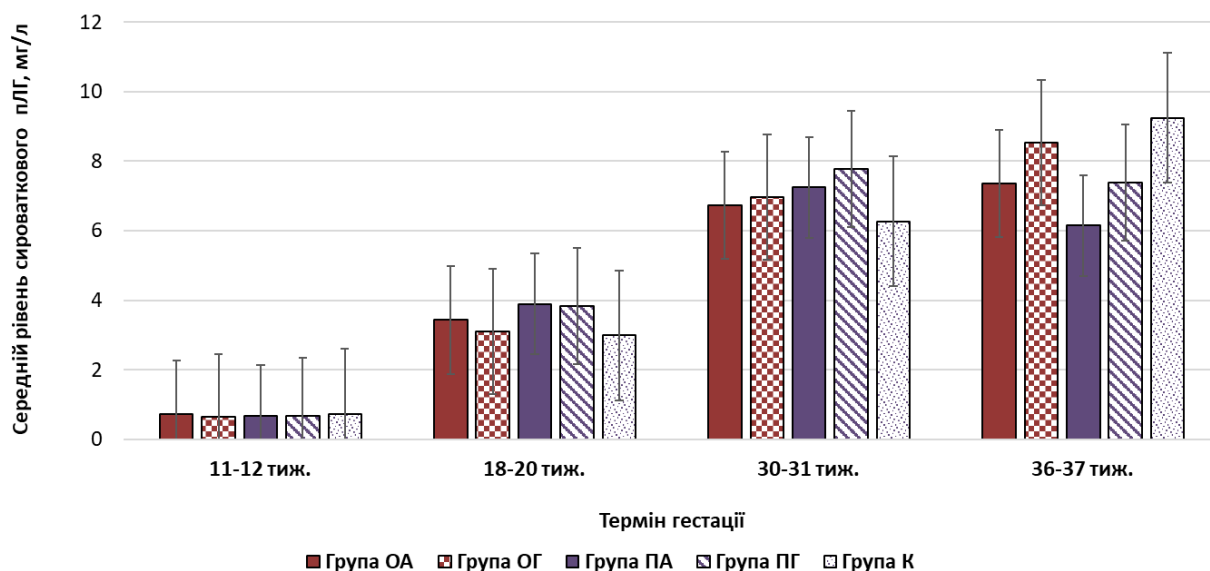


Рис. 6.4. Динаміка середніх сироваткових рівнів лПЛ впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

У 11-12 тижнів вагітності середній сироватковий вміст лПЛ у групі ОГ склав $((0,64 \pm 0,02)$ мг/л) проти аналогічного у групі ПА $((0,66 \pm 0,01)$ мг/л, $p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(3,10 \pm 0,04)$ мг/л проти $(3,82 \pm 0,09)$ мг/л, $p < 0,01$), у 30-31 тиждів – $(6,97 \pm 0,08)$ мг/л проти $(7,77 \pm 0,28)$ мг/л, $p < 0,02$), у 36-37 тижнів вагітності – $(8,53 \pm 0,12)$ мг/л проти $(7,39 \pm 0,29)$ мг/л, $p < 0,01$) (див. рис. 6.4).

Середній сироватковий вміст ЕЗв у 11-12 тижнів гестації у групі О склав $(1,55 \pm 0,04)$ нмоль/л проти $(1,66 \pm 0,06)$ нмоль/л у групі П і $(1,42 \pm 0,07)$ нмоль/л у групі К ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} < 0,02$, $p_{O-P} > 0,05$); у 18-20 тижнів – $(8,18 \pm 0,20)$ нмоль/л проти $(9,70 \pm 0,23)$ нмоль/л і $(7,55 \pm 0,19)$ нмоль/л ($p_{O-K} < 0,03$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} < 0,01$); у 30-31 тиждів – $(17,72 \pm 0,32)$ нмоль/л проти $(16,23 \pm 0,46)$ нмоль/л і $(18,10 \pm 1,26)$ нмоль/л ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} > 0,05$, $p_{O-P} < 0,02$); у 36-37 тижнів вагітності – $(22,26 \pm 0,45)$ нмоль/л проти $(17,91 \pm 0,38)$ нмоль/л і $(23,99 \pm 1,55)$ нмоль/л ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} < 0,01$) (рис. 6.5).

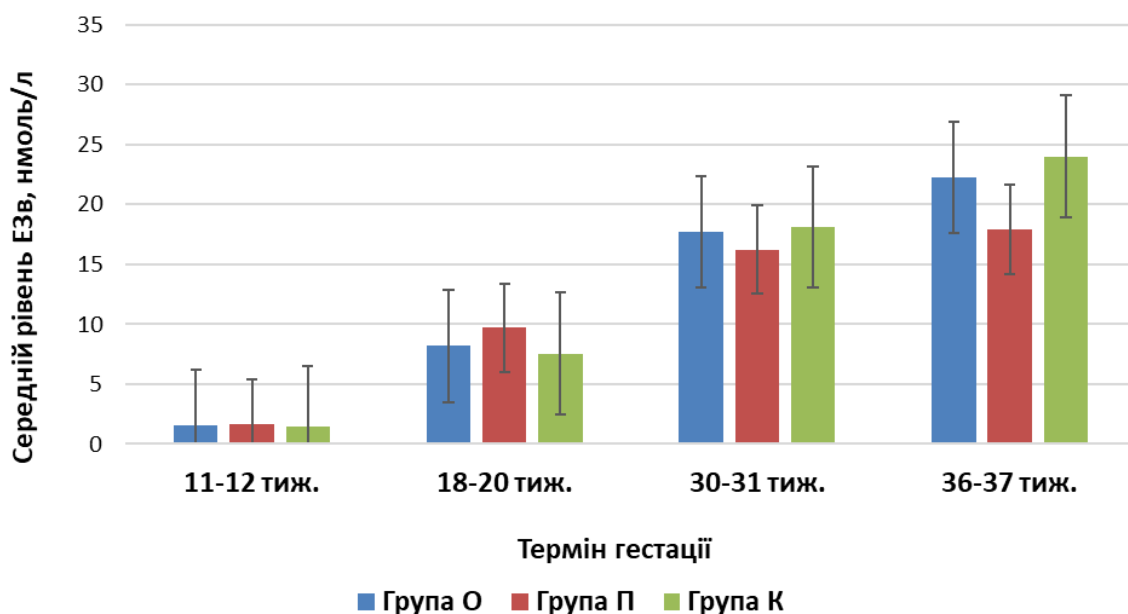


Рис. 6.5. Динаміка середніх сироваткових рівнів ЕЗв впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній сироватковий рівень ЕЗв у групі ОА у терміні 11-12 тижнів гестації сягав $(1,72 \pm 0,06)$ нмоль/л проти $(1,84 \pm 0,08)$ нмоль/л у групі ПА ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(8,68 \pm 0,29)$ нмоль/л проти $(10,18 \pm 0,31)$ нмоль/л ($p < 0,01$), у 30-31 тижнів – $(18,00 \pm 0,47)$ нмоль/л проти $(14,97 \pm 0,89)$ нмоль/л ($p < 0,05$), у 36-37 тижнів – $(23,13 \pm 0,63)$ нмоль/л проти $(16,66 \pm 0,65)$ нмоль/л ($p < 0,03$) (рис. 6.6).

Як видно з рис. 6.6, середній рівень ЕЗв у сироватці крові у групі ОГ у терміні 11-12 тижнів гестації складав $(1,42 \pm 0,05)$ нмоль/л проти $(1,58 \pm 0,09)$ нмоль/л у групі ПГ ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(7,81 \pm 0,26)$ нмоль/л проти $(9,47 \pm 0,30)$ нмоль/л ($p < 0,03$), у 30-31 тижнів – $(18,00 \pm 0,47)$ нмоль/л проти $(16,81 \pm 0,51)$ нмоль/л ($p < 0,04$), у 36-37 тижнів – $(23,13 \pm 0,63)$ нмоль/л проти $(18,22 \pm 0,46)$ нмоль/л ($p < 0,01$).

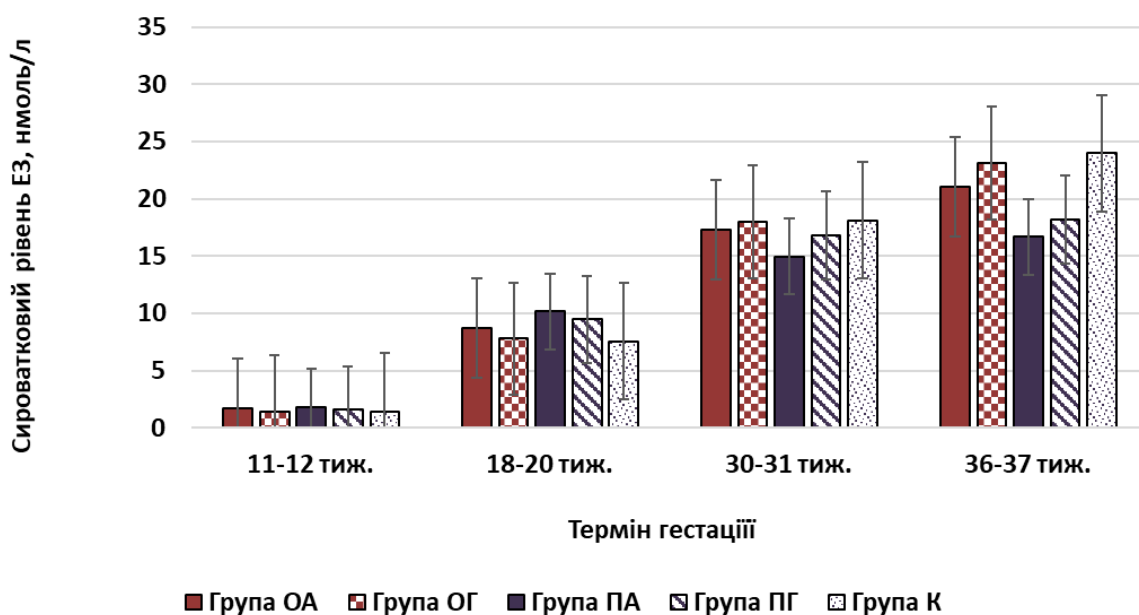


Рис. 6.6. Динаміка середніх сироваткових рівнів ЕЗв впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

У групі О середній сироватковий рівень Р4 у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(31,18 \pm 36)$ нг/мл проти $(28,71 \pm 0,72)$ нг/мл у групі П і $(32,90 \pm 0,40)$ нг/мл у групі К ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 18-20 тижнів – $(42,50 \pm 0,66)$ нг/мл проти $(36,08 \pm 0,68)$ нг/мл і $(45,12 \pm 0,74)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(108,98 \pm 0,64)$ нг/мл проти $(93,53 \pm 2,87)$ нг/мл і $(115,35 \pm 1,41)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $(109,31 \pm 0,69)$ нг/мл проти $(98,75 \pm 1,34)$ нг/мл і $(171,09 \pm 12,12)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$) (рис. 6.7).

Середній сироватковий рівень Р4 у групі ОА у терміні 11-12 тижнів гестації був $(31,10 \pm 0,43)$ нг/мл проти $(27,58 \pm 0,96)$ нг/мл у групі ПА ($p < 0,02$), у 18-20 тижнів – $(42,59 \pm 1,01)$ нг/мл проти $(34,55 \pm 1,28)$ нг/мл ($p < 0,02$), у 30-31 тижнів – $(109,64 \pm 0,82)$ нг/мл проти $(87,40 \pm 3,48)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(109,92 \pm 0,99)$ нг/мл проти $(97,36 \pm 2,18)$ нг/мл ($p < 0,02$) (рис. 6.8).

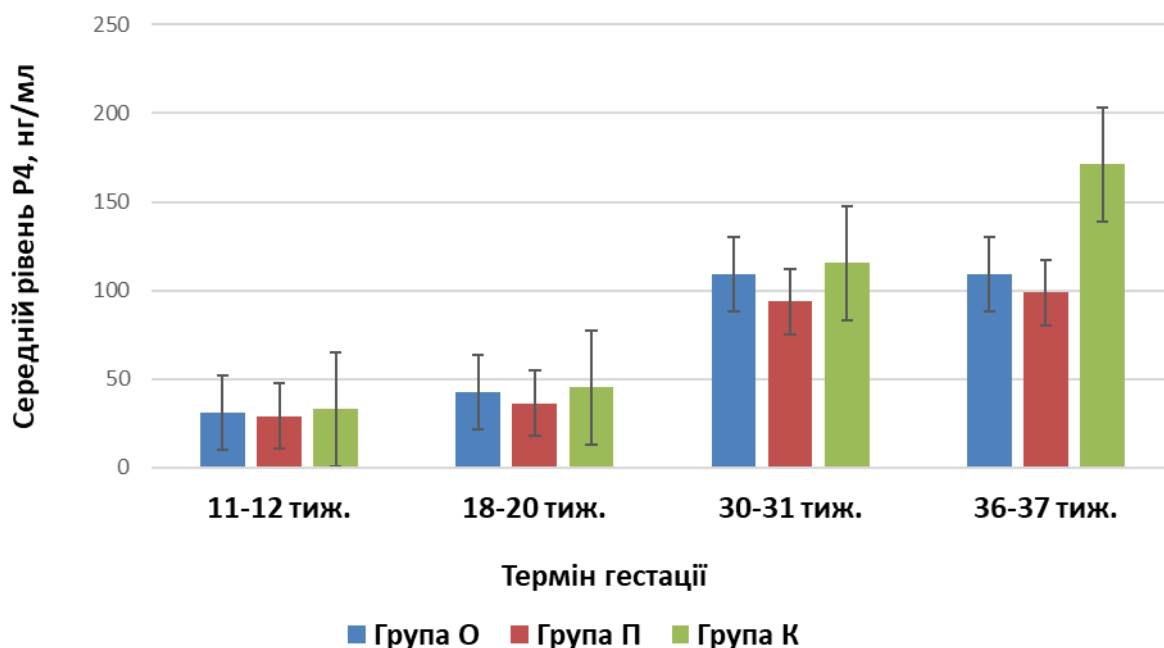


Рис. 6.7. Динаміка середніх сироваткових рівнів Р4 впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

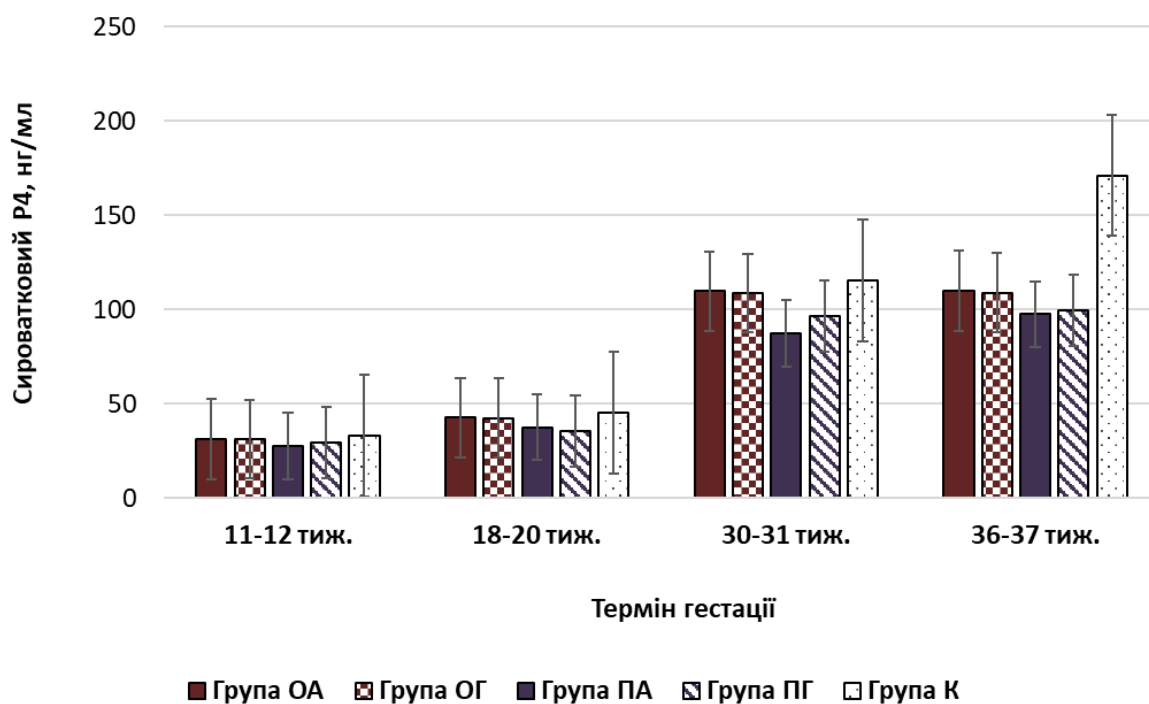


Рис. 6.8. Динаміка сироваткових рівнів Р4 впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Як видно з рис. 6.8, у групі ОГ сироватковий рівень P4 у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(31,24 \pm 0,55)$ нг/мл проти $(29,23 \pm 0,98)$ нг/мл у групі ПГ ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(42,43 \pm 0,89)$ нг/мл проти $(35,40 \pm 0,79)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(108,50 \pm 0,93)$ нг/мл проти $(96,38 \pm 3,94)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(108,86 \pm 0,96)$ нг/мл проти $(99,24 \pm 1,72)$ нг/мл ($p < 0,01$).

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії приводить до вірогідного зниження рівнів ПРЛ у всі терміни вагітності, до зниження рівня ЛПЛ у терміні 11-12 тижнів гестації, у 18-20 тижнів і 30-31 тиждень вагітності та підвищення у 36-37 тижнів, до зниження рівня ЕЗв у 18-20 тижнів гестації та підвищення у 30-31 тиждень вагітності і у 36-37 тижнів, до вірогідного підвищення рівнів P4 у всі терміни вагітності.

6.2. Вплив розробленої методики ведення вагітності на доплерометричні велосиметричні показники матковофетоплацентарного кровотоку

При проведенні доплерометричної велосиметрії під час вагітності середній ПІ маткових артерій у 11-12 тижнів у групі О дорівнював $1,13 \pm 0,04$ проти $1,25 \pm 0,04$ у групі П і $1,02 \pm 0,04$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} > 0,05$); у 29-31 тижні відповідно – $0,86 \pm 0,02$ проти $0,92 \pm 0,02$ і $0,79 \pm 0,02$ ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,71 \pm 0,02$ проти $0,90 \pm 0,02$ і $0,69 \pm 0,02$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$) (рис. 6.9).

Проведено аналіз впливу розробленої методики ведення вагітності на характеристики кровотоку у маткових артеріях в залежності від генезу гіперпролактинемії. Середній ПІ маткових артерій у 11-12 тижнів вагітності статистично вірогідно не відрізнявся між групами ОА ($1,17 \pm 0,08$) і ПА ($1,33 \pm 0,07$), між групами ОГ $1,10 \pm 0,05$ і ПГ $1,21 \pm 0,06$ ($p_{oa-па} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$).

Середній ПІ маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації у вагітних, пролікованих за запропонованою методикою був менше, ніж аналогічний у групі порівняння: серед осіб з мікропролактиномами у 29-31 тиждень вагітності у групі ОА він складав $0,91 \pm 0,03$ проти $1,05 \pm 0,03$ у групі ПА ($p_{\text{оа-па}} < 0,01$), у 36-37 тижнів – $0,74 \pm 0,03$ проти $0,94 \pm 0,02$ ($p_{\text{оа-па}} < 0,01$); у когорті вагітних з ідіопатичною гіперпролактинемією у 29-31 тиждень вагітності у групі ОГ – $0,81 \pm 0,02$ проти $0,86 \pm 0,03$ у групі ПГ ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,69 \pm 0,02$ проти $0,88 \pm 0,03$ ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$) (рис. 6.10).

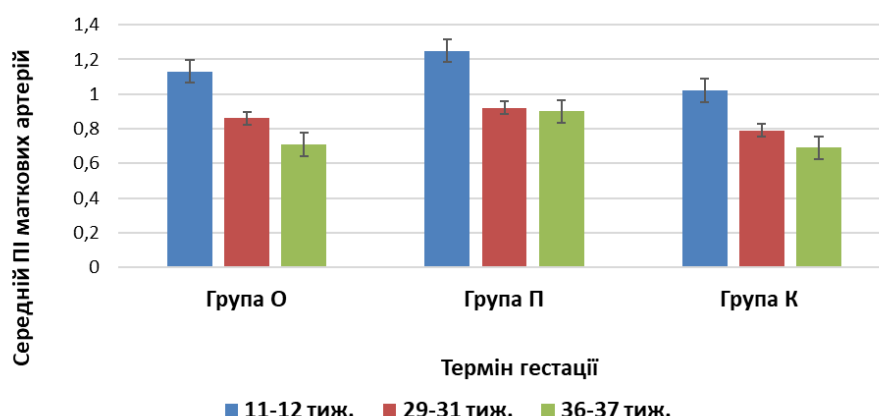


Рис. 6.9. Динаміка середнього ПІ маткових артерій впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

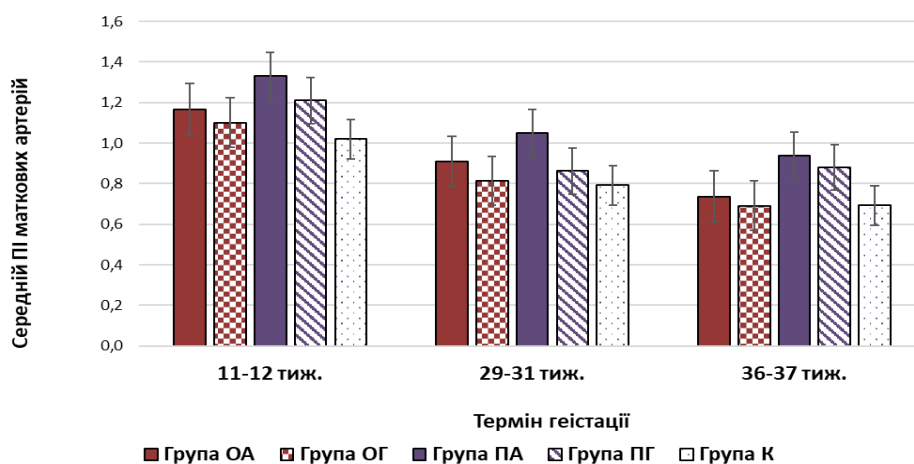


Рис. 6.10. Динаміка середнього ПІ маткових артерій впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ пуповинної артерії у 29-31 тижні у групі О дорівнював $0,97 \pm 0,02$ проти $1,06 \pm 0,02$ у групі П і $0,95 \pm 0,02$ у групі К ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $0,86 \pm 0,02$ проти $1,02 \pm 0,02$ і $0,82 \pm 0,05$ ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} < 0,01$, $p_{O-P} < 0,01$) (рис. 6.11).

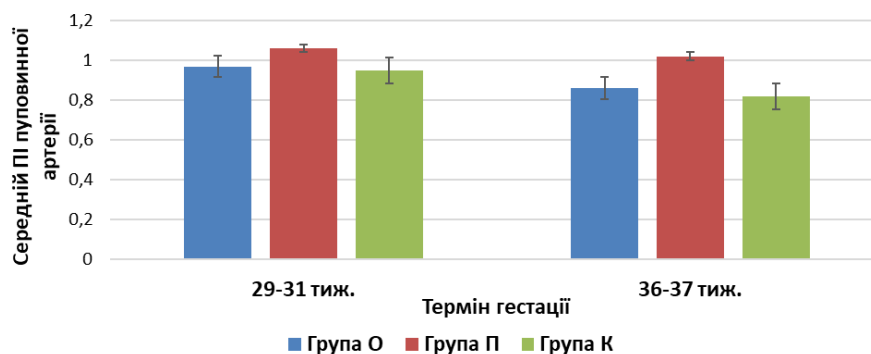


Рис. 6.11. Динаміка середнього ПІ пуповинної артерії впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ пуповинної артерії у 29-31 тиждень у групі ОА склав $0,98 \pm 0,03$ проти $1,08 \pm 0,03$ у групі ПА, у групі ОГ дорівнював $1,06 \pm 0,02$ проти $0,95 \pm 0,02$ у групі ПГ ($p_{OA-PA} < 0,03$, $p_{OG-PG} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,88 \pm 0,02$ проти $1,09 \pm 0,03$, $0,84 \pm 0,03$ проти $0,99 \pm 0,02$ ($p_{OA-PA} < 0,01$, $p_{OG-PG} < 0,01$) (рис. 6.12).

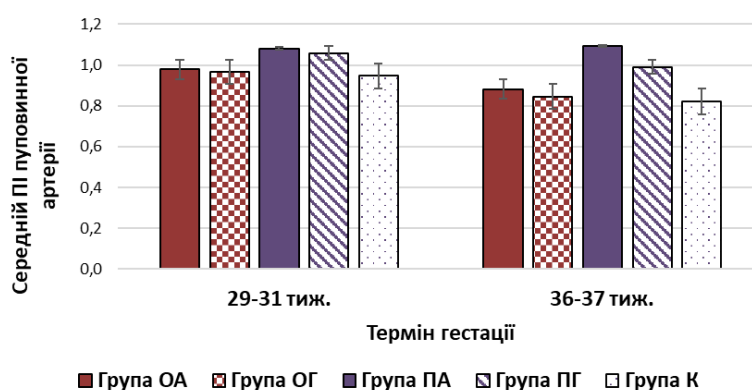


Рис. 6.12. Динаміка середнього ПІ пуповинної артерії впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ середньої мозкової артерії у 29-31 тиждєнь у групі О дорівнював $2,00 \pm 0,06$ проти $1,74 \pm 0,04$ у групі П і $2,15 \pm 0,05$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $1,79 \pm 0,04$ проти $1,64 \pm 0,04$ і $1,81 \pm 0,04$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,02$, $p_{o-п} < 0,05$) (рис. 6.13).

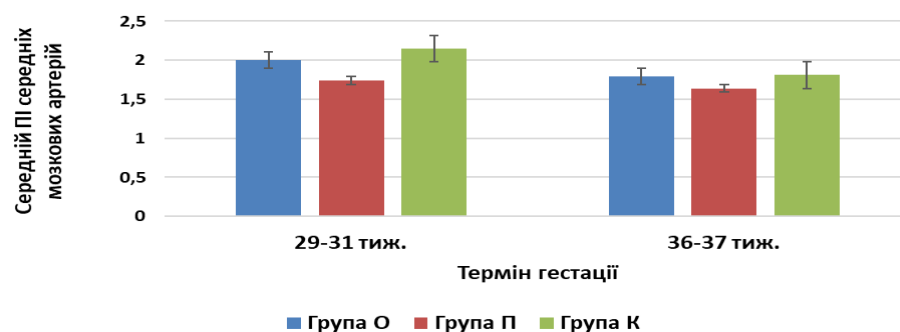


Рис. 6.13. Динаміка середнього ПІ середніх мозкових артерій впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ середніх мозкових артерій у групі ОА у 29-31 тиждєнь сягав $1,98 \pm 0,11$ проти $1,68 \pm 0,04$ у групі ПА, у групі ОГ – $2,02 \pm 0,08$ проти $1,76 \pm 0,06$ у групі ПГ ($p_{oa-па} < 0,03$, $p_{ог-пг} < 0,02$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,76 \pm 0,06$ проти $1,62 \pm 0,04$, $1,81 \pm 0,05$ проти $1,65 \pm 0,06$ ($p_{oa-па} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$) (рис. 6.14).

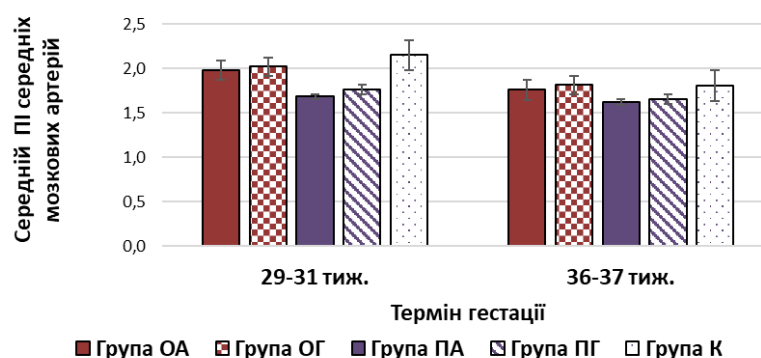


Рис. 6.14. Динаміка середнього ПІ середніх мозкових артерій впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ венозної протоки у 29-31 тиждень у групі О дорівнював $0,67 \pm 0,01$ проти $0,65 \pm 0,01$ у групі П і $0,67 \pm 0,01$ у групі К ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} > 0,05$, $p_{O-P} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,68 \pm 0,03$ проти $0,64 \pm 0,01$ і $0,69 \pm 0,01$ ($p_{O-K} > 0,05$, $p_{P-K} < 0,04$, $p_{O-P} > 0,05$) (рис. 6.15).

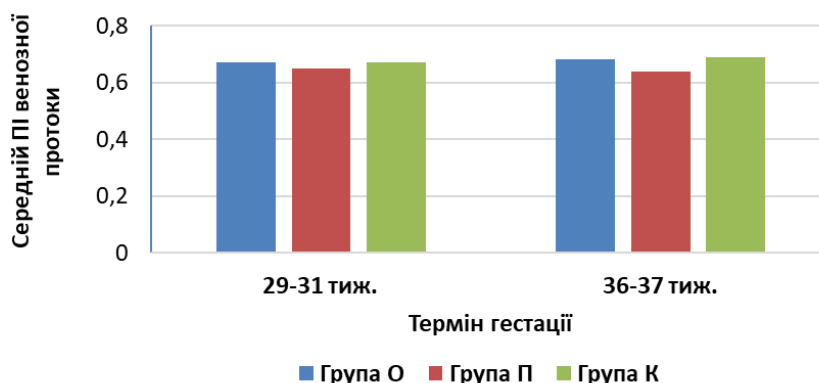


Рис. 6.15. Динаміка середнього ПІ венозної протоки впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середній ПІ венозної протоки у групі ОА у 29-31 тиждень ПІ був рівним $0,67 \pm 0,01$ проти $0,68 \pm 0,02$ у групі ПА, у групі ОГ – $0,66 \pm 0,02$ проти $0,67 \pm 0,01$ у групі ПГ ($p_{OA-PA} > 0,05$, $p_{OG-PG} > 0,05$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,66 \pm 0,01$ проти $0,66 \pm 0,02$; $0,70 \pm 0,02$ проти $0,63 \pm 0,02$ ($p_{OA-PA} > 0,05$, $p_{OG-PG} > 0,05$) (рис. 6.16).

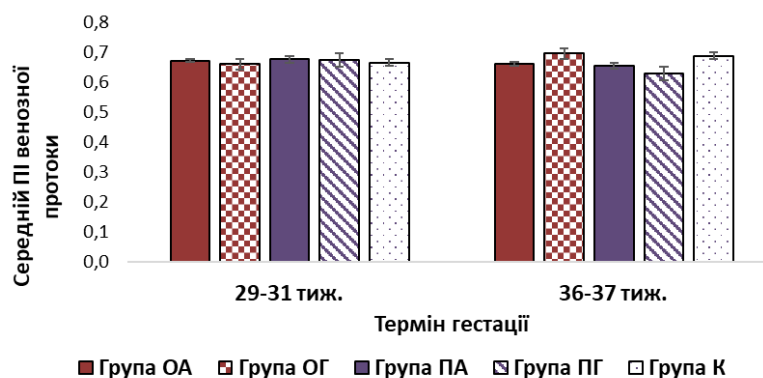


Рис. 6.16. Динаміка середнього ПІ венозної протоки впродовж гестаційного періоду в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середнє церебро-плацентарне співвідношення у 29-31 тиждень у групі О дорівнювало $2,14 \pm 0,09$ проти $1,65 \pm 0,04$ у групі П і $2,30 \pm 0,07$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $2,03 \pm 0,08$ проти $1,66 \pm 0,07$ і $2,29 \pm 0,08$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$) (рис. 6.17).

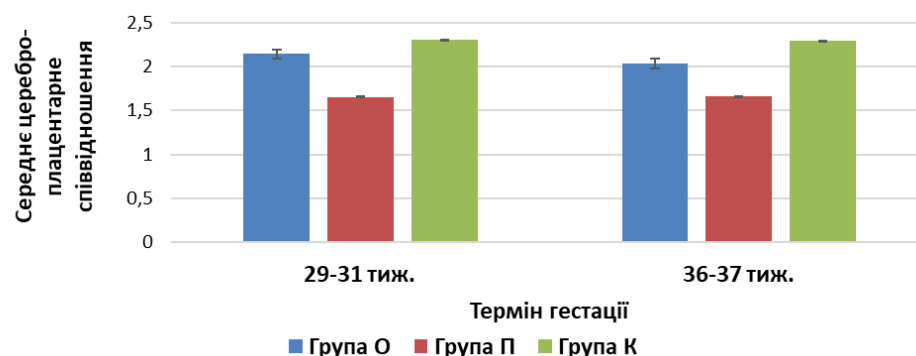


Рис. 6.17. Динаміка середнього церебро-плацентарного співвідношення впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Середнє церебро-плацентарне співвідношення у 29-31 тиждень було у групі ОА $2,11 \pm 0,16$ проти $1,57 \pm 0,04$ у групі ПА, у групі ОГ – $2,16 \pm 0,11$ проти $1,69 \pm 0,06$ у групі ПГ ($p_{oa-па} < 0,01$, $p_{ог-пг} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,90 \pm 0,11$ проти $1,51 \pm 0,06$; $2,14 \pm 0,13$ проти $1,73 \pm 0,10$ ($p_{oa-па} < 0,04$, $p_{ог-пг} < 0,05$) (рис. 6.18).

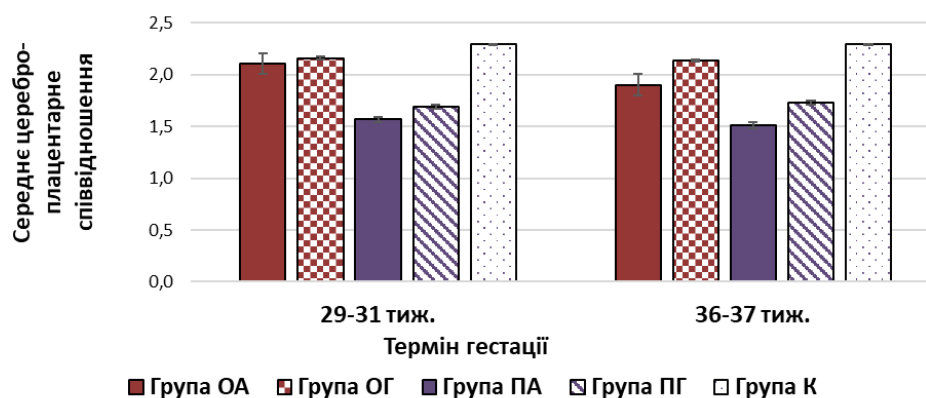


Рис. 6.18. Динаміка середнього церебро-плацентарного співвідношення в жінок з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу впродовж гестаційного періоду в залежності від застосованої методики ведення вагітності

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії привело у жінок з мікропролактиномами до вірогідного зниження рівнів середнього ПП маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації, у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією – у третьому триместрі гестації; у вагітних з синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу – до зниження середнього ПП пуповинної артерії у 29-31 і у 36-37 тижні, середнього ПП середніх мозкових артерій у 29-31 тиждень гестації, а також до статистично вірогідного підвищення середнього церебро-плацентарного співвідношення у 29-31 і у 36-37 тижні вагітності.

6.3. Вплив застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного генезу на клінічні результати вагітності

Вагітні групи ОА при підвищенні рівнів ПРЛ вище верхньої межі норми отримували агоністи дофаміну (бромокриптин у денній дозі 5 мг і каберголін у тижневій дозі 0,5 мг) під контролем рівня ПРЛ. Тимчасове лікування бромокриптином було призначено 1 з 29 (3,45 %) пацієток і каберголіном 3 з 29 (10,34 %) вагітних групи ОА. Кумулятивна доза бромокриптину дорівнювала 225 мг, час впливу на плід бромокриптину становив 45 днів, кумулятивна доза каберголіну становила $(2,67 \pm 0,82)$ мг із середнім часом впливу на плід $(37,33 \pm 11,43)$ дня. Постійний прийом каберголіну під час вагітності у тижневій дозі 0,5 мг був призначений нейрохірургом 2 (6,90 %) пацієнткам групи ОА, у них кумулятивна доза каберголіну становила $(18,50 \pm 0,71)$ мг із середнім часом впливу на плід $(37,00 \pm 1,41)$ дня. За обстеженими пацієнтками спостерігали щонайменше 2 роки після пологів.

При жодній із вагітностей не виявлено вроджених вад розвитку, гестаційної трофобластичної хвороби та позаматкової імплантації.

При аналізі перебігу гестаційного періоду встановлені наступні відмінності між групами вагітних з мікропролактиновою гіпофіза в залежності від методики ведення вагітності: ретрохоріальна гематома зустрічалася у групі ОА рідше, ніж у групі ПА у 4,83 раза (2 (6,90 %) випадка проти 7 (33,33 %), ВШ 0,15 [0,03-0,81], $p<0,03$), загроза переривання вагітності була рідше у 4,83 раза (4 (13,79 %) проти 14 (66,67 %), ВШ 0,08 [0,02-0,32], $p<0,01$), викидні реєструвалися рідше у 3,68 раза (3 (10,34 % проти 8 (38,10 %), ВШ 0,19 [0,04-0,83], $p<0,03$), дисфункцію плаценти спостерігали рідше у 4,00 раза (4 (15,38 %) проти 8 (61,54 %), ВШ 0,11 [0,02-0,53], $p<0,01$)(табл. 6.1).

Таблиця 6.1.

Гестаційні ускладнення у жінок з мікропролактиномами гіпофіза, n (%)

Параметр	Група ОА, n=29	Група ПА, n=21	Група К, n=30
Ретрохоріальна гематома	2/29 (6,90) ^{па}	7/21 (33,33) ^{оа,к}	0/30 (0,00)
Загроза переривання вагітності	4/29 (13,79) ^{па,к}	14/21 (69,23) ^{оа,к}	0/30 (0,00)
Викидні	3/29 (10,34) ^{па}	8/21 (38,10) ^{оа,к}	0/30 (0,00)
Гестаційний цукровий діабет	2/26 (7,69)	3/13 (23,08) ^к	0/30 (0,00)
Дисфункція плаценти	4/26 (15,38) ^{па,к}	8/13 (61,54) ^{оа,к}	0/30 (0,00)
Прееклампсія	1/26 (3,85)	2/13 (15,38) ^к	0/30 (0,00)
Багатоводдя	2/26 (7,69)	3/13 (23,08) ^к	0/30 (0,00)
Допологовий передчасний розрив плідних оболонок	3/26 (11,54)	4/13 (30,77) ^к	2/30 (6,67)
Терміновий передчасний розрив плідних оболонок	4/26 (15,38)	3/13 (23,08) ^к	4/30 (13,33)

Примітка.^{к, оа, па} – статистично вірогідна достовірність з жінками груп К, ОА, ПА ($p<0,05$).

23 із 26 (88,46 %) вагітностей у групі ОА та 6 із 13 (46,15 %) вагітностей у групі ПА закінчилися терміновими пологами (ВШ 8,94 [1,76-45,37], $p_{оа-па}<0,01$), відповідно 3 із 26 (11,54 %) і 7 із 13 (53,85 %) – передчасними

пологами (ВШ 0,11 [0,02-0,57], $p_{\text{оа-па}} < 0,01$), 3/29 (10,34 %) (3 випадки в терміні 9-12 тижнів) і 8 із 21 (38,10 %) – викиднями (6 випадків до 12 тижнів вагітності і 2 випадки – в терміні 14 і 16 тижнів) (ВШ 0,19 [0,04-0,83], $p_{\text{оа-па}} < 0,03$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2.

Акушерські та неонатальні результати у жінок з мікропролактиномами гіпофіза

Параметр	Група ОА, n=29	Група ПА, n=21	Група К, n=30
Термін вагітності на момент пологів, $M \pm SEM$, тижні	38,69 $\pm$ 0,33	38,15 $\pm$ 0,55	39,20 $\pm$ 0,21
Передчасні пологи, n (%)	3/26(11,54)	7/13(53,85)	0(0,00)
Термінові пологи, n (%)	23/26(88,46) ^{па}	6/13(46,15) ^{оа,к}	30(10,00)
Маса дитини при народженні $M \pm SEM$, кг	3577 $\pm$ 124	3345 $\pm$ 121 ^к	3720 $\pm$ 72
Оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв, $M \pm SEM$, бали	7,88 $\pm$ 0,08	7,69 $\pm$ 0,11	7,80 $\pm$ 0,12
Оцінка по шкалі Апгар на 5-й хв, $M \pm SEM$, бали	8,19 $\pm$ 0,09	8,00 $\pm$ 0,01	8,10 $\pm$ 0,18
Народжена дитина з вагою < 2500 г, n (%)	2/26 (7,69)	2/13 (15,38)	0(0,00)
Дитина, народжена з макросомією, n (%)	4/26 (15,38)	1/13 (7,69)	0(0,00)
Маса посліду, $M \pm SEM$, г	509 $\pm$ 21 ^{па}	469 $\pm$ 11 ^{оа,к}	513 $\pm$ 4
Грудне вигодовування у жінок, які народили, n (%)	18/26(69,23)	7/13(53,85)	23/30(76,67)
Тривалість грудного вигодовування, $M \pm SEM$, тижні	55,89 $\pm$ 2,37	53,86 $\pm$ 2,28	58,13 $\pm$ 2,95

Примітка.^{к, оа, па} – статистично вірогідна достовірність з жінками груп К, ОА, ПА ($p < 0,05$).

Маса посліду у групі ПА була менша за таку у групі ОА – (469 $\pm$ 11) г проти (509 $\pm$ 21) г ($p_{\text{оа-па}} < 0,02$) і у групі К (513 $\pm$ 4) г ($p_{\text{па-к}} < 0,01$).

7 із 26 (26,92 %) пологів у групі ОА та 6 із 13 (46,15 %) у групі ПА ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$) відбулися шляхом кесаревого розтину (1 випадок ніжного передлежання, 2 випадки через клінічно вузький таз, 3 внаслідок дистресу плода, 1 випадок через оперовану матку (консервативна міомектомія), 3 випадки, пов'язані з настанням вагітності після запліднення *in vitro* і відмовою від вагінальних пологів, 3 випадки внаслідок дистресу плода, 1 – у зв'язку з важкою преєклампсією).

Серед 17 із 19 (89,47 %) вагінальних пологів у групі ОА та 6 із 7 (85,71 %) у групі ПА були спонтанними ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$), 2 із 19 (10,53 %) та 1 із 7 (14,29 %) – індукованими ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Середня вага плодів при народженні становила у групі ОА ($3\,577 \pm 124$) г, у групі ПА – ($3\,345 \pm 121$) г проти ($3\,720 \pm 72$) г у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} < 0,04$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Маса плода при народженні була $< 2\,500$ г у групі ОА у 2/26 (7,69 %) випадках, у групі ПА – у 2/13 (15,38 %) випадках проти жодного випадку у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} < 0,03$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Маса плода при народженні перевищувала 4 000 г у групі ОА у 4 (15,38 %) осіб, у групі ПА – у 1 (7,69 %) особи проти 7 (23,33 %) у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} > 0,05$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$). Не було виявлено істотної різниці у масі плодів між групами лікування каберголіном і бромокриптином.

Середній бал по шкалі Апгар у групі ОА на 1-й хв був ($7,88 \pm 0,08$) бала, на 5-й хв – ($8,19 \pm 0,09$) бала, а у групі ПА відповідно ($7,69 \pm 0,11$) бала і ($8,00 \pm 0,01$) бала проти ($7,80 \pm 0,12$) бала і ($8,10 \pm 0,18$) бала в контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} > 0,05$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Дві з обстежених вагітних, які продовжували приймати каберголін впродовж усього терміну вагітності, мали наступні результати: одна народила передчасно шляхом кесаревого розтину, але не мала ускладнень з точки зору плода; інша пацієнтка народила спонтанно в термін без будь-яких ускладнень у розвитку дитини.

8 із 18 немовлят (69,23 %) від жінок групи ОА та 7 із 13 (53,85 %) від жінок групи ПА проти 23 із 30 (76,67 %) у контрольній групі були на грудному вигодовуванні відповідно в середньому $55,89 \pm 2,37$; $53,86 \pm 2,28$ і $(58,13 \pm 2,95)$ тижня ($p_{oa-k} > 0,05$, $p_{pa-k} > 0,05$, $p_{oa-pa} > 0,05$). Тривалість грудного вигодовування у пацієнтів із прийомом каберголіну і бромокриптину під час вагітності не мала вірогідних розбіжностей ($p > 0,05$).

У жінок, які отримували каберголін під час зачаття, транзиторні порушення мовлення виявлені у 4 із 35 (11,43 %) дітей ($p > 0,05$), затримка ходьби в 1 із 35 (2,86 %) випадків ($p > 0,05$) та атопічний дерматит у віці 1,5 року у 1 із 35 (2,86 %) випадків ($p > 0,05$). Жодного з таких ускладнень у дітей від жінок у групі лікування бромокриптином виявлено не було.

Оцінений вплив вагітності та лактації на гіперпролактинемію та мікропролактиному гіпофіза. Після поточної вагітності у 24 із 50 (48,00 %) жінок груп ОА і ПА задокументовано ремісію гіперпролактинемії, що визначалося як нормалізація рівня ПРЛ в межах референтного інтервалу за відсутності терапії агоністами дофаміну, а персистенцію захворювання виявлено у 26 із 50 (52,00 %).

Щоб оцінити вплив вагітності на мікропролактиному гіпофіза, ми проаналізували постгравідарні результати тільки у жінок з першою вагітністю ($n=36$) для усунення потенційного впливу перезапуску терапії агоністами дофаміну між наступними вагітностями. Після першої вагітності біохімічна ремісія реєструвалася у 17 із 36 (47,22 %) пацієнток, а у 19 із 36 (52,78 %) жінок продемонстрували персистенцію гіперпролактинемії. Серед жінок з біохімічною ремісією і мікропролактиномою гіпофіза 9 із 17 (52,94 %) пацієнток отримували терапію каберголіном, а 8 із 17 (47,06 %) осіб – бромокриптином ($p > 0,05$).

Серед 26 пацієнток з персистуючою гіперпролактинемією після пологів і лактації 3 із 26 (11,54 %) відмовилися від терапії агоністами дофаміну і перейшли на рослинні препарати, 19 із 26 (73,08 %) відновили прийом каберголіну і 4 із 26 (15,38 %) жінок – прийом бромокриптину.

Під час останнього спостереження через 2 роки після пологів дані про мікроаденому були доступні від 19 пацієнток. У групі з 15 із 19 пацієнток, які отримували каберголін, у 2 із 15 (13,33 %) зареєстрований повний регрес мікропролактиноми, у 5 із 15 (33,33 %) випадках відмічали стабільність розмірів ураження і гіперпролактинемію при відміні препарату, у 8 із 15 (53,33 %) спостерігалось зменшення ураження.

Серед 4 жінок, які отримували бромокриптин у 2 із 4 (50,00 %) випадках реєстрували стабільність розмірів ураження і гіперпролактинемію при відміні препарату, у 1 із 4 (25,00 %) – зменшення розмірів мікропролактиноми і біохімічну стабілізацію показників ПРЛ, у 1 із 4 (25,00 %) випадків спостерігали прогресію мікропролактиноми в макропролактіному, в жодному випадку не відмічено повної регресії. Встановлені відмінності не були статистично значущими.

Таким чином, ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з мікропролактиномами приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 4,83 раза (6,90 % проти 33,33 %, ВШ 0,15 [0,03-0,81]), загрози переривання вагітності – у 4,83 раза (13,79 % проти 66,67 %, ВШ 0,08 [0,02-0,32]), викиднів – у 3,68 раза (10,34 % проти 38,10 %, ВШ 0,19 [0,04-0,83]), дисфункції плаценти – у 4,00 раза (15,38 % проти 61,54 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), зменшення кількості передчасних пологів у 4,67 раза (11,54 % проти 53,85 %, ВШ 0,11 [0,02-0,57]) та збільшення числа термінових пологів у 1,92 раза (88,46 % проти 46,15 %, ВШ 8,94 [1,76-45,37]).

6.4. Вплив застосування розробленої методики ведення гестаційного періоду на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок ідіопатичної гіперпролактинемії на клінічні результати вагітності

Симптоми загрозливого викидня реєстрували у 4 із 37 (10,81 %) жінок групи ОГ та 14 із 36 (38,89 %) групи ПГ (ВШ 0,19 [0,06-0,66], $p < 0,01$). Ретрохоріальні гематоми у вагітних групи ОГ в першому триместрі

зустрічалися у 2 із 37 (5,41 %) випадків проти 10 із 36 (27,78 %) у групі ПГ (ВШ 0,15 [0,03-0,74], $p<0,02$).

Серед вагітних групи ОГ у першому триместрі викиднів не було, тоді як у групі ПГ вони відбулися у 8 із 36 (22,22 %) випадків ($p<0,01$). Таким чином, у подальшому проводили спостереження за перебігом вагітності з 11-12 тижнів вагітності у 37 вагітних групи ОГ і у 28 вагітних групи ПГ.

Серед обстежених жінок групи ОГ гестаційний період не ускладнювався гестаційним діабетом, тоді як у групі ПГ він був зареєстрований у 5 (17,86 %) осіб ($p<0,01$).

Дисфункція плаценти у групі ОГ відмічалася у 4 (10,81 %) жінок проти 14 (50,00 %) групи ПГ (ВШ 0,12 [0,03-0,43], $p<0,01$) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3.

Ускладнення вагітності у досліджуваних групах з ідіопатичною гіперпролактинемією, n (%)

Показник	Група ОГ, n=37	Група ПГ, n=28	Група К, n=30
Гестаційний цукровий діабет	0(0,00) ^{ПГ}	5(17,86) ^{К,ОГ}	0(0,00)
Дисфункція плаценти	4(10,81) ^{ПГ}	14(50,00) ^{К,ОГ}	0(0,00)
Багатоводдя	0(0,00) ^{ПГ}	4(14,29) ^{ОГ}	0(0,00)
Прееклампсія	0(0,00)	2(7,17)	0(0,00)

Примітка.^{К, ОГ, ПГ} – статистично вірогідна достовірність з жінками груп К, ОГ, ПГ ($p<0,05$).

Як видно з табл. 6.3, у вагітних групи ПГ у 4 (14,29 %) випадках реєструвалося багатоводдя, тоді як у вагітних групи ОГ воно не відмічалось в жодному випадку ($p>0,05$).

Прееклампсія виникла лише у 2 (7,17 %) вагітних групи ПГ ($p>0,05$). Обидва випадки відбулися в групі жінок з первинним безпліддям і надмірною масою тіла.

За терміном вагітності на момент пологів групи ОГ ((38,22±0,46) тижня), ПГ ((38,57±0,0,35) тижня) були однорідними ($p>0,05$).

Характерною ознакою у групі ОГ було зниження кількості жінок з передчасним розривом плідних оболонок (ПРПО) порівняно з групою ПГ у 2,42 раза (6 (16,22 %) проти 11 (39,29 %), ВШ 0,30 [0,09-0,95], $p<0,05$) за рахунок зменшення випадків передчасного допологового розриву плідних оболонок (ПДРПО) у 3,96 раза (3 (8,11 %) проти 9 (32,14 %) ВШ 0,19 [0,04-0,77], $p<0,03$). Терміновий допологовий розрив плідних оболонок (ТДРПО) відбувся у 3 (8,11 %) жінок у групі ОГ і у 2 (7,14 %) осіб групи ПГ ($p>0,05$) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Акушерські та неонатальні результати у досліджуваних групах з ідіопатичною гіперпролактинемією

Параметр	Група ОГ, n=37	Група ПГ, n=28	Група К, n=30
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Термін вагітності на момент пологів, $M \pm SEM$, тижні	38,22±0,46	38,57±0,0,35	39,20±0,21
ПДРПО, n (%)	3(8,11) ^{ПГ}	9 (32,14) ^{К,ОГ}	2(6,67)
ТДРПО, n (%)	3 (8,11)	2(7,14)	4 (13,33)
Передчасні пологи, n (%)	0(0,00) ^{К,ПГ}	8(28,57) ^{ОГ}	0(0,00)
Термінові пологи, n (%)	37(100) ^{ПГ}	20(71,43) ^{ОГ,К}	30(100)
Вагінальні пологи, n (%)	31(83,78)	18(64,29)	26(86,67)
Кесарів розтин, n (%)	6 (16,22)	10(35,71)	4(13,33)
Частота живонародження, n (%)	37(100) ^{ПГ}	28(77,78) ^{К,ОГ}	30(100)
Маса посліду, $M \pm SEM$, г	397,50±16,35 ^К	432,02±13,30 ^К	512,84±3,69
Вага дитини при народженні, $M \pm SEM$, кг	3342±101 ^К	3207±112 ^К	3720±72
Оцінка по шкалі Апгар на 1-й хв, $M \pm SEM$, бали	7,83±0,06	7,79±0,07	7,80±0,12
Оцінка по шкалі Апгар на 5-й хв, $M \pm SEM$, бали	8,17±0,07	8,04±0,06	8,10±0,18

Продовження табл. 6.4

1	2	3	4
Народжена дитина з вагою < 2500 г, n (%)	0(0,00)	4(16,67)	0(0,00)
Дитина, народжена з макросомією, n (%)	4(10,81)	2(8,33)	0(0,00)
Грудне вигодовування у жінок, які народили, n (%)	32/37(86,49)	27/36(75,00)	23(76,67)
Тривалість грудного вигодовування, M $\pm$ SEM, тижні	63,53 $\pm$ 2,38	64,00 $\pm$ 2,47	58,13 $\pm$ 2,95

Примітка.^{к, ог, пг} – статистично вірогідна достовірність з жінками груп К, ОГ, ПГ (p<0,05).

Передчасні пологи відбулися лише у 8 (28,57 %) жінок групи ПГ (p>0,05). Термінові пологи були у групі ОГ порівняно з групою ПГ частіше у 1,40 раза (37/37 (100 %) проти 20/28 (71,43 %) (p<0,01)).

Не зареєстровано вірогідних відмінностей між досліджуваними групами за вагінальними пологами та розродженням шляхом кесарева розтину. Пологи через природні статеві шляхи зареєстровані у групі ОГ у 31 (83,78 %) особи, у групі ПГ – у 18 (64,29 %) осіб (p>0,05), шляхом кесарева розтину – відповідно у 6 (16,22 %) і у 10 (35,71 %) (p>0,05).

Частота живонародження у групі ОГ (37/37 (100 %)) перевищувала аналогічний показник у групі ПГ (28/36 (77,78 %)) у 1,29 раза (p<0,01).

Як видно з табл. 6.4, досліджувані групи ОГ і ПГ не мали вірогідних відмінностей за масою посліду ((397,50 $\pm$ 16,35) г проти (432,02 $\pm$ 13,30) г), масою новонародженого ((3 342 $\pm$ 101) г проти (3 207 $\pm$ 112) г), оцінкою його по шкалі Апгар на 1-й хв ((7,83 $\pm$ 0,06) бала проти (7,79 $\pm$ 0,07) бала) і 5-й хв ((8,17 $\pm$ 0,07) бала проти (8,04 $\pm$ 0,06)) бала, частотою народження дитини масою < 2 500 г (0 із 37 (0,00 %) проти 4 із 28 (14,29 %)) і > 4 000 г (4/37 (10,81 %) проти 2 із 28 (7,14 %)), частотою (32 із 37 (86,49 %) проти 27 із 28 (75,00 %)) і

середньою тривалістю грудного вигодовування ((63,53±6,38) тижня проти (64,00±5,47) тижня).

Таким чином, ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з ідіопатичною гіперпролактинемією приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 5,13 раза (5,41 % проти 27,78 %, ВШ 0,15 [0,03-0,74]), загрози переривання вагітності – у 3,60 раза (10,81 % проти 38,89 %, ВШ 0,19 [0,06-0,66]), викиднів – 0,00 % проти 22,22 % ($p<0,01$), гестаційного цукрового діабету – 0,00 % проти 17,86 % ($p<0,01$), дисфункції плаценти – у 4,63 раза (10,81 % проти 50,00 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), багатоводдя – 0,00 % проти 14,29 % ($p<0,01$), зменшення загальної кількості випадків ПРПОу 2,42 раза (16,22 % проти 39,29 %, ВШ 0,30 [0,09-0,95]) та ПДРПО у 3,96 раза (8,11 % проти 32,14 %, ВШ 0,19 [0,04-0,77]), передчасних пологів – 0,00 % проти 28,57 % ($p<0,01$), збільшення числа термінових пологів у 1,40 раза (100 % проти 71,43 %, $p<0,01$) та живонародження у 1,29 раза (100 % проти 77,78 %, $p<0,01$).

Матеріалу розділу викладені у друкованих працях [146, 147, 149-151, 155]:

1. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750.

2. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>.

3. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофіза. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>.

4. Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. Journal of Education, Health and Sport. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2025.78.61768><https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/61768><https://zenodo.org/records/15565937>

5. Мартиновська ОВ. Стан фетоплацентарного кровотоку у вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2-3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022: 100-111. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/11383/TEZY2022.pdf?sequence=1>.

6. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Перебіг вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемія пухлинного та не пухлинного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Читання імені професора Олександра Зелінського: від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини». Вісник морської медицини. 2024;2(103):234. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688548>.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гіперпролактинемія є найбільш частим порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної осі [155, 156] і характеризується стійко підвищеним рівнем ПРЛ в сироватці крові. Найпоширенішим проявом гіперпролактинемії є патологічний вплив на вироблення гонадотропних гормонів і порушення функції репродуктивної системи. Зв'язок з первинним та вторинним гіпогонадізмом може призвести до порушень МЦ, аменореї, галактореї, безпліддя, зниження лібідо та диспареунії [157]. Гіперпролактинемія сприяє недостатній підготовці ендометрія до вагітності, недостатній імплантації заплідненої яйцеклітини [158].

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що спостерігається на фоні підвищеного рівня ПРЛ, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретуючих пухлин гіпофіза, супроводжується неврологічними та нейроофтальмологічними порушеннями [16].

Сучасні технології та нові лікарські препарати дозволяють успішно лікувати синдром гіперпролактинемії, у тому числі й один з основних його проявів – безпліддя. При виявленні синдрому гіперпролактинемії правильне лікування може усунути безпліддя [121]. Лікування агоністами дофаміну спрямоване на нормалізацію рівня ПРЛ і, таким чином, на усунення гіпогонадізму [159, 160]. Призупинення прийому агоністів дофаміну рекомендується після встановлення вагітності, оскільки всі агоністи дофаміну проникають через плаценту [13].

На думку дослідників, наявність гіперпролактинемії у вагітних призводить до збільшення частоти ускладнень гестації, пологів, післяпологового періоду [68]. Численні дослідження пов'язують підвищений рівень ПРЛ в материнській сироватці, навколоплідних водах або

цервіковагінальних виділеннях з втратою вагітності та/або передчасними пологами [20, 79, 106-108]. Дані літератури про менеджмент вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії вкрай нечисленні. Це свідчить про актуальність проблеми з вивчення перебігу гестаційного процесу та пологів у пацієнток з синдромом гіперпролактинемії.

Метою проведеного дослідження – знизити показники гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, на основі вивчення гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, гістологічних особливостей абортівного матеріалу та послідів, перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності.

Для рішення поставленої мети був проаналізований перебіг передгравідарного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, визначена динаміка сироваткових рівнів лактогенних гормонів, П4 та ЕЗв, особливості матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду, виявлені морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів від жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії, розроблена, застосована та впроваджена методика ведення вагітності в жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, оцінена її ефективність.

У роботі використовувалися клініко-анамнестичні, лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунохімічні, імуноферментні), інструментальні (ультразвукові дослідження з доплерометричним картуванням і з функцією покращеного динамічного потоку), морфологічні, статистичні методи дослідження.

Дослідження складалося з трьох етапів.

На першому етапі під спостереженням знаходилося 146 безплідних жінок з гіперпролактинемією, у яких синдром гіперпролактинемії був

основним чинником безпліддя. Діагноз мікропролактиноми ставили згідно з критеріями міжнародних рекомендацій [52, 59], а ремісію захворювання визначали як збереження біохімічної та клінічної нормалізації щонайменше через 1 рік після відміни терапії.

З дослідження були виключені жінки з СПКЯ, патологією щитоподібної залози, гіперплазією кори надниркових залоз, з макропролактиномами, гіперпролактинемією на тлі прийому лікарських препаратів. Інші етіологічні чинники (такі як анатомічні, генетичні, імунологічні, інфекційні та інші ендокринологічні фактори) безпліддя вважалися критеріями виключення з дослідження. У статевих партнерів обстежених жінок була нормозооспермія. Обстежені пацієнтки припинили прийом агоністів дофаміну одразу після відновлення овуляції або настання вагітності.

123 пацієнтки з настанням вагітності були взяті до подальшого спостереження і склали групу В. У контрольну групу К ввійшли 30 жінок без нейроендокринних порушень, які звернулися для передгравідарного обстеження та підготовки і в наступному завагітніли. Проведений ретроспективний аналіз результатів клініко-анамнестичного та гормонального обстеження на передгравідарному етапі за даними медичної документації осіб груп В і К.

На першому етапі був сформований матеріал проспективного дослідження, який склали 123 вагітні групи В з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу. У групі В було виділено 2 групи: основна група О з 66 вагітних, які у подальшому велися за запропонованою методикою ведення вагітності, група порівняння П з 57 вагітних, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. У групах О і П було виділено по 2 групи в залежності від генезу синдрому гіперпролактинемії: групи ОА (29 осіб) і ПА (21 особа) з мікропролактиномами, групи ОГ (37 осіб) і ПГ (36 осіб) з ідіопатичною гіперпролактинемією.

На другому етапі проведено комплексне обстеження в динаміці 57 вагітних групи П з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії і 30 умовно здорових вагітних жінок без нейроендокринних порушень контрольної групи К, які велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності: визначені сироваткові рівні лактогенних гормонів, Р4 та ЕЗв, особливості матковофетоплацентарного кровоплину в динаміці гестаційного періоду, морфологічні особливості абортівного матеріалу та послідів. У групі П виділені група ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза і група ПГ (n=36) – з ідіопатичною гіперпролактинемією.

На підставі отриманих результатів сформована концепція гестаційних плацентаасоційованих ускладнень під час вагітності внаслідок формування дисфункції плаценти у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Розроблена методика ведення вагітності у цього контингенту осіб.

На третьому етапі проведений порівняльний аналіз результатів вагітності та пологів в залежності від методики ведення гестаційного періоду у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Вагітні основної групи О (n=66) велися за запропонованою методикою ведення вагітності, вагітні групи порівняння П (n=57) велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності. Проведено порівняння результатів між групами ОА (n=29) і ПА (n=21) з мікропролактиномами гіпофіза та групами ОГ (n=37) і ПГ (n=36) з ідіопатичною гіперпролактинемією.

Середній вік пацієнток у досліджуваних групах на момент настання вагітності вірогідно між групами не відрізнявся: у групі О він склав $(27,61 \pm 0,34)$ року, у групі П – $(28,16 \pm 0,38)$ року проти $(27,50 \pm 0,46)$ року у групі К ($p > 0,05$).

У всіх групах переважали жінки віком < 30 років: у групі В 71,54 % проти 28,46 % випадків (ВШ 6,32 [3,63-11,00]), у групі О 74,24 % проти 25,76 %

випадків (ВШ 8,31 [3,81-18,28]), у групі П – 68,42 % проти 31,58 % (ВШ 4,69 [2,13-10,34], у групі К – 80,00 % проти 20,00 % (ВШ 16,00 [4,51-56,70])).

На момент настання вагітності ІМТ жінок з гіперпролактинемією перевищував аналогічний показник в контролі: у групі О – $(23,14 \pm 0,49)$ кг/м², у групі П – $(22,79 \pm 0,45)$ кг/м² проти $(21,71 \pm 0,43)$ кг/м² у групі К, але між групами О і П не мав вірогідних відмінностей ($p_{O-K} < 0,02$, $p_{P-K} < 0,02$, $p_{O-P} > 0,05$).

ІМТ жінок з мікропролактиномами перевищував ІМТ у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією: у групі ОА $(24,33 \pm 0,70)$ кг/м² проти $(22,21 \pm 0,65)$ кг/м² у групі ОГ ($p < 0,03$), у групі ПА – $(24,18 \pm 0,75)$ кг/м² проти $(21,97 \pm 0,52)$ кг/м² у групі ПП ($p < 0,02$). Відповідно питома вага осіб з надмірною масою тіла у групі ОА перевищувала аналогічну у групі ОГ у 1,39 раза – 41,38 % проти 29,73 % (ВШ 1,69 [0,60-4,63]), у групі ПА таку у групі ПП у 2,74 раза – 38,10 % проти 13,89 % (ВШ 3,81 [1,05-13,88]).

Гірсутне число у досліджуваних групах було в межах норми і не відрізнялось між групами О, ОА, ОГ, П, ПА, ПП, але у групах з гіперпролактинемією статистично вірогідно перевищувало аналогічний показник в контролі: у групі В воно складало $(4,99 \pm 0,10)$ бала, у групі О – $(4,95 \pm 0,15)$ бала, у групі ОА – $(5,38 \pm 0,23)$ бала, у групі ОГ – $(4,61 \pm 0,18)$ бала, у групі П – $(5,03 \pm 0,14)$ бала, у групі ПА – $(5,41 \pm 0,25)$ бала, у групі ПП – $(4,80 \pm 0,15)$ бала проти $(3,05 \pm 0,14)$ бала у групі К.

На акне у групах з гіперпролактинемією страждала більша кількість осіб, ніж в контролі, хоча між групами О, ОА, ОГ, П, ПА, ПП різниці не виявлено: у групі О скажились на акне 28,79 % жінок, у групі ОА – 31,03 %, у групі ОГ – 27,03 %, у групі П – 31,58 %, у групі ПА – 38,10 %, у групі ПП – 27,78 %, тоді як у групі К – 6,67 % (ВШ_{О-К} 5,66 [1,23-26,15], ВШ_{ОА-К} 6,30 [1,23-32,35], ВШ_{ОГ-К} 5,19 [1,04-25,88]), ВШ_{П-К} 6,46 [1,39-30,12], ВШ_{ПА-К} 8,62 [1,60-46,38], ВШ_{ПП-К} 5,38 [1,08-26,92]).

Аналіз менструальної функції у досліджуваних групах з гіперпролактинемією виявив відсутність статистично значимої різниці між

групами за таким показниками як середній вік менархе, середня тривалість менструації і МЦ, середня кількість МЦ на рік.

У безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії при першому зверненні до лікаря встановлений більш пізній рік менархе порівняно з контролем ((13,70±0,13) року проти (12,53±0,17) року, $p<0,01$), менша тривалість менструальної кровотечі ((4,37±0,08) дня проти (5,27±0,17) дня, $p<0,01$), збільшена середня тривалість МЦ ((53,24±1,75) дня проти (28,13±0,27) дня, $p<0,01$), зменшена кількість МЦ на рік (7,77±0,26 проти 13,01±0,13, $p<0,01$).

У переважної більшості жінок з гіперпролактинемією МЦ були ановуляторними – у групі О 77,27 % випадках і у групі П – у 68,42 % осіб ($p>0,05$). МЦ характеризувався переважанням нерегулярних менструацій – у групі О у 78,79 % жінок і у групі П – у 64,91 % осіб ($p>0,05$). Частота менструацій була різною – від частих, до рідких і до аменореї. Найчастіше реєструвалися рідкі менструації – у групі О у 51,52 % і у групі П – у 42,11 % осіб ($p>0,05$). 19,70 % жінок групи О і 15,79 % осіб групи П скаржилися на аменорею ($p>0,05$).

Жінки з синдромом гіперпролактинемії відрізнялися від контрольної групи більшою частотою дисменореї, мізерних менструацій, меншою питомою вагою осіб з помірними менструаціями, при цьому була відсутня статистична різниця між групами О і П за цими показниками: за частотою дисменореї – 71,21 % у групі О і 59,65 % у групі П проти 26,67 % у групі К (ВШ_{о-к} 6,80 [2,58-17,93]; ВШ_{п-к} 4,07 [1,55-10,69]; $p_{о-п}>0,05$), мізерних менструацій – 18,18 % і 11,19,20 % проти 0,00 % ($p_{о-к}<0,01$; $p_{п-к}<0,01$; $p_{о-п}>0,05$), помірних менструацій – 54,55 % і 47,37 % проти 80,00 % (ВШ_{о-к} 0,30 [0,11-0,83]; ВШ_{п-к} 0,23 [0,08-0,63]; $p_{о-п}>0,05$).

За початком статевого життя досліджувані групи не відрізнялися: у групі О – (18,09±0,27) року, у групі ОА – (18,17±0,44) року, у групі ОГ – (18,03±0,33) року, у групі П – (18,21±0,26) року, у групі ПА – (18,00±0,32) року, у групі ПГ – (18,33±0,37) року, у групі К – (17,83±0,37) року.

Жінки груп О і П на прегравідарному етапі звернулися до лікаря-гінеколога зі скаргами на безпліддя. Середня тривалість безпліддя між групами з синдромом гіперпролактинемії не відрізнялася і сягала у групі О ($5,28 \pm 0,51$) року, у групі ОА – ($4,62 \pm 0,61$) року, у групі ОГ – ($5,79 \pm 0,76$) року, у групі П – ($5,38 \pm 0,39$) року, у групі ПА – ($5,87 \pm 0,58$) року, у групі ПГ – ($5,09 \pm 0,51$) року.

Розподіл первинного та вторинного безпліддя у досліджуваних групах не мав вірогідних відмінностей, у всіх групах переважало первинне безпліддя: у групі О його реєстрували у 75,76 % осіб, у групі ОА – у 68,97 %, у групі ОГ – у 81,08 %, у групі П – у 77,19 %, у групі ПА – у 76,19 %, у групі ПГ – у 77,78 %.

Вагітності у жінок з гіперпролактинемією з вторинним безпліддям найчастіше закінчувалися викиднями. На наявність викиднів в анамнезі вказували у групі О 19,70 % осіб, у групі ОА – 20,69 %, у групі ОГ – 18,92 %, у групі П – 19,30 %, у групі ПА – 23,81 %, у групі ПГ – 16,67 %.

За наявністю супутньої гінекологічної патології групи з гіперпролактинемією було гомогенними.

При аналізі перенесених урогенітальних інфекцій відмічено, що 40,91 % жінок групи О і 40,35 % пацієнток групи П лікувалася з приводу бактеріального вагінозу проти 10,00 % у групі К ($ВШ_{О-К}$ 6,23 [1,72-22,63]; $ВШ_{П-К}$ 6,09 [1,65-22,45]; $p_{О-П} > 0,05$). 15,15 % осіб групи О і 15,79 % групи П хворіли на уреаплазмоз ($p_{О-К} < 0,02$, $p_{П-К} < 0,02$), 3,03 % і 7,02 % осіб перенесли хламідіоз ($p_{О-К} > 0,05$, $p_{П-К} > 0,05$), 4,55 % і 1,75 % жінок – трихомоніаз ($p_{О-К} > 0,05$, $p_{П-К} > 0,05$), тоді як в контролі випадків цих інфекцій жінки не відмічали.

Серед коморбідних соматичних захворювань у жінок з гіперпролактинемією найчастіше зустрічалися захворювання травного тракту і жовчовивідних шляхів, вірогідних відмінностей між групами з гіперпролактинемією за наявністю екстрагенітальної патології не виявлено.

Серед оперативних втручань 4,55 % особи групи О і 10,53 % осіб групи П вказували на перенесену апендектомію ($p>0,05$), 10,61 % жінок групи О і 15,79 % – на тонзилектомію ($p>0,05$).

Вік на момент встановлення діагнозу мікропролактиноми гіпофіза дорівнював у групі ОА у середньому ($23,03\pm0,42$) року і у групі ПА – ($23,48\pm0,65$) року ($p>0,05$). Максимальний діаметр мікропролактином серед обстежених пацієнток до початку лікування варіював від 2 до 6 мм і в середньому у групі ОА склав ($3,45\pm0,41$) мм і у групі ПА ($3,58\pm0,40$) мм ($p>0,05$), а рівень ПРЛ – ($158,03\pm10,58$) нг/мл і ($144,90\pm10,33$) нг/мл ($p>0,05$).

Жодна з пацієнток з мікропролактиномами не перенесла гіпофізарну нейрохірургію або променеву терапію до вагітності, тоді як одна пацієнтка пройшла гіпофізарну нейрохірургію під час спостереження після вагітності через чотири роки. Пацієнтки з мікропролактиномами отримували лікування агоністами дофаміну – у групі ОА 68,97 % осіб каберголіном і 31,03 % осіб – бромкриптином, у групі ПА – відповідно 71,43 % і 28,57 % пацієнток ($p>0,05$).

До моменту зачаття пацієнтки отримували терапію бромкриптином в дозі від 2,5–20 мг/добу, середня доза у групі ОА склала ($10,56\pm0,83$) мг/добу, у групі ПА – ($9,58\pm1,19$) мг/добу; каберголін приймали в дозі від 0,25 мг/тиждень до 1,0 мг/тиждень, середня доза у групі ОА дорівнювала ($0,80\pm0,05$) мг/тиждень, у групі ПА – ($0,80\pm0,06$) мг/тиждень.

Не було істотної різниці між застосуванням каберголіну і бромкриптину щодо тривалості лікування для досягнення нормалізації рівня ПРЛ, хоча пацієнтки, які отримували каберголін, як правило, нормалізували рівні ПРЛ раніше, ніж пацієнтки, які приймали бромкриптин – у групі ОА за ($4,08\pm0,20$) міс проти ($9,11\pm0,46$) міс ($p<0,01$), у групі ПА – за ($4,00\pm0,17$) міс проти ($8,67\pm0,54$) міс ($p<0,01$).

У результаті лікування агоністами дофаміну найменший діаметр мікропролактиноми до вагітності склав ($3,83\pm0,15$) мм у групі ОА і ($3,76\pm0,24$) мм у групі ПА ($p>0,05$), а найнижчий зареєстрований рівень ПРЛ до вагітності був відповідно ($15,21\pm0,78$) нг/мл і ($15,81\pm0,55$) нг/мл ($p>0,05$). У двох

пацієнток групи ОА відбувся повний регрес мікропролактиноми до вагітності після лікування.

До початку лікування гормональний статус безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії характеризувався підвищеним рівнем ПРЛ і Тв та зниженими сироватковими концентраціями ФСГ, ЛГ, Е2 та Р4.

Патогенез гіпогонадного стану при гіперпролактинемії погано вивчений. Результати дослідження на тваринній моделі свідчать про те, що гіперпролактинемія пригнічує пульсацію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ), зменшуючи надходження кіспептину, який вважається основним контролюючим фактором репродукції. Окрім пригнічення ГнРГ через кіспептин, зниження секреції гонадотропінів шляхом пригнічення позитивного зворотного зв'язку естрогенів щодо секреції ЛГ, збільшення секреції андрогенів наднирковими залозами та блокування впливу гонадотропінів на рівні гонад сприяють пригніченню функції гонад при гіперпролактинемії. Також відбувається зниження нормальної пульсації ЛГ, необхідної для нормальної функції гонад. ПРЛ може перешкоджати дії ЛГ та ФСГ на гонаду, блокуючи синтез Р4, та може стимулювати секрецію андрогенів наднирковими залозами [25, 161].

Недостатність лютеїнової фази, яка була виявлена у всіх безплідних жінок групи В, вважається станом зниження секреції Р4, який є важливим як для секреторної трансформації та децидуалізації ендометрія, так і для нормальної імплантації та росту ембріона [134]. На нашу думку, знижені концентрації естрогенів та Р4 у першому триместрі вагітності лежать в основі морфофункціональних змін плаценти, яка формується, що у подальшому приводить до мимовільних викиднів, передчасних пологів та інших плацентаасоційованих ускладнень вагітності.

Результатом лікування безплідних жінок групі В агоністами дофаміну стало достовірне зниження рівня ПРЛ (з $(91,14 \pm 5,07)$ нг/мл до $(13,54 \pm 0,32)$ нг/мл, $p < 0,01$) та нормалізація його концентрації. Рівні ФСГ і ЛГ були в межах норми до і після лікування, але статистично значимо підвищилися після

лікування (відповідно ФСГ з $(4,64 \pm 0,07)$ мМО/л до $(5,32 \pm 0,10)$ мМО/л ($p < 0,01$) та ЛГ – з $(5,00 \pm 0,08)$ мМО/л до $(5,50 \pm 0,09)$ мМО/л ($p < 0,01$)). Рівні Е2 і Р4 збільшилися відповідно з $(26,15 \pm 0,79)$ пг/мл до $(71,68 \pm 1,42)$ пг/мл ($p < 0,01$) та з $(5,05 \pm 0,13)$ нг/мл до $(16,17 \pm 0,20)$ нг/мл ($p < 0,01$)). Тоді як рівні Тв статистично значимо знизилися (з $(6,35 \pm 0,07)$ нг/мл до $(5,50 \pm 0,09)$ нг/мл ($p < 0,01$)), хоча вони були у межах норми як до, так і після лікування.

Проведення кореляційного аналізу показало наявність вірогідного зворотного кореляційного зв'язку до лікування між рівнем ПРЛ та рівнями ФСГ ($r = -0,47$, $p < 0,01$), ЛГ ($r = -0,36$, $p < 0,01$), Е2 ($r = -0,37$, $p < 0,01$) та Р4 ($r = -0,49$, $p < 0,01$)).

Термін нормалізації рівня ПРЛ склав в середньому у групі В $(3,45 \pm 0,12)$ міс з початку лікування, у тому числі у групі ОА $(4,52 \pm 0,14)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – $(2,74 \pm 0,21)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – $(4,15 \pm 0,27)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – $(2,91 \pm 0,30)$ міс.

МЦ встановився в середньому у групі В через $(3,82 \pm 0,11)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(4,78 \pm 0,20)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(3,35 \pm 0,15)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – через $(4,30 \pm 0,22)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(3,25 \pm 0,20)$ міс.

Овуляція відновилася в середньому у групі В через $(5,41 \pm 0,12)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(6,38 \pm 0,17)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(4,97 \pm 0,17)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – через $(6,19 \pm 0,25)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(4,61 \pm 0,20)$ міс.

Вагітність була досягнута в середньому у групі В через $(8,22 \pm 0,18)$ міс, у тому числі у групі ОА через $(9,52 \pm 0,30)$ міс ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$, $p_{\text{оа-ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(7,78 \pm 0,28)$ міс ($p_{\text{ог-пг}} > 0,05$), у групі ПА – через $(8,90 \pm 0,34)$ міс ($p_{\text{па-пг}} < 0,02$), у групі ПГ – через $(7,22 \pm 0,33)$ міс.

Безперервне лікування агоністами дофаміну у групі В займало в середньому $(6,39 \pm 0,15)$ міс, у тому числі, у групі ОА $(7,83 \pm 0,18)$ міс ($p_{\text{па}} > 0,05$, $p_{\text{ог}} < 0,01$), у групі ОГ – через $(5,24 \pm 0,24)$ міс ($p_{\text{пг}} > 0,05$), у групі ПА – $(7,29 \pm 0,31)$ міс ($p_{\text{пг}} < 0,03$), у групі ПГ – $(5,89 \pm 0,20)$ міс.

Бромокриптин і каберголін є найпоширенішими агоністами дофаміну для лікування гіперпролактинемії [162]. Бромокриптин був першим комерціалізованим препаратом і, завдяки своїй безпеці, був препаратом вибору для жінок з репродуктивним бажанням, оскільки він має короткий період експозиції через короткий період напіввиведення і не спричиняє жодного збільшення несприятливих гестаційних та перинатальних наслідків [104].

Каберголін на сьогодні вважається золотим стандартом лікування. Під час вагітності він вважається препаратом категорії В. Через тривалий період напіввиведення цей препарат викликає занепокоєння щодо ризику тривалого впливу на плід, навіть після припинення прийому препарату після підтвердження вагітності [159].

Отримані нами дані співпадають з результатами дослідження J.Webster et al. (1998) [163], що порівнювало бромокриптин (2,5-5,0 мг двічі на день) з каберголіном (0,5-1,0 мг двічі на тиждень) у 459 жінок з гіперпролактинемією та аменореєю, стабільна нормопролактинемія була досягнута у 83 % пацієнток, які приймали каберголін, та у 59% пацієнток, які приймали бромокриптин. Овуляторні цикли або вагітність спостерігалися у 72 % випадків при застосуванні каберголіну та у 52 % випадків при застосуванні бромокриптину. Щодо розміру пухлини, зменшення щонайменше на 50 % було досягнуто у 64% пацієнток при застосуванні бромокриптину та у 93 % пацієнток при застосуванні каберголіну

Усі 123 (84,25 %) пацієнтки з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії та настанням вагітності були взяті на облік до подальшого спостереження.

На другому етапі проведено комплексне обстеження в динаміці вагітних групи П з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії.

Для розуміння нейроімуноендокринних подій під час гестації та функціонального стану фетоплацентарної системи у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії, на нашу думку, доцільним стало визначення динаміки рівнів таких лактогенних гормонів як ПРЛ, ЛПЛ, а

також некон'югованого ЕЗ, Р4 в динаміці гестаційного процесу, співставлення їх з результатами вагітності. Такі дані в існуючій літературі обмежені.

У 16 (28,07 %) осіб групи П відбулися викидні, під спостереженням залишилася 41 жінка. Проведено визначення сироваткових рівнів ПРЛ, ЛПЛ, ЕЗв, Р4 у 41 із 57 жінок групи П з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, в динаміці вагітності, у 30 умовно здорових вагітних контрольної групи К без нейроендокринних порушень. У групі П обстежена 21 жінка групи ПА з мікропролактиномами і 36 вагітних групи ПГ з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу.

Як показало проведене дослідження, рівні ПРЛ в динаміці вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах, у тому числі і в контрольній групі, але у групі П з гіперпролактинемією рівень ПРЛ був більший порівняно з аналогічним у групі К на всіх термінах вагітності. Так, рівень ПРЛ у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($(102,27 \pm 4,55)$ нг/мл) був більший за такий в контролі ($(57,32 \pm 3,38)$ нг/мл) у 1,78 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(133,84 \pm 7,96)$ нг/мл) – відповідно у 2,33 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(87,62 \pm 3,54)$ нг/мл) – у 1,53 раза ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 11-12 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 20 із 41 (48,78 %) вагітних, у групі ПА – у 10 із 13 (76,92 %) жінок, у групі ПГ – у 10 із 28 (35,71 %) ($V_{Ш_{по-пг}} 6,00 [1,33-27,00]$, $p < 0,02$) [18, 149].

Рівень ПРЛ у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(233,59 \pm 11,21)$ нг/мл) перевищував аналогічний в контролі ($(138,27 \pm 7,11)$ нг/мл) у 1,69 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(284,55 \pm 20,55)$ нг/мл) – у 2,06 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(209,94 \pm 11,60)$ нг/мл) – у 1,52 раза ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 18-20 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 13 із 41 (31,71 %) вагітних, у групі ПА – у 5 із 13 (38,46 %) жінок, у групі ПГ – у 8 із 28 (28,57 %) ($V_{Ш_{по-пг}} 1,56 [0,39-6,25]$, $p > 0,05$) [18, 149].

Рівень ПРЛ у 30-31 тижнів вагітності у групі П ($(316,64 \pm 11,47)$ нг/мл) був більший за аналогічний в контролі ($(231,39 \pm 11,01)$ нг/мл) у 1,37 раза

($p < 0,01$), у групі ПА ((355,29±20,84) нг/мл) – відповідно у 1,54 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ((298,70±12,92) нг/мл) – у 1,29 раза ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 30-31 тиждень гестації був вище референтної межі у групі П у 3 із 41 (7,32 %) вагітних, у групі ПА – у 1 із 13 (7,69 %) жінок, у групі ПГ – у 2 із 28 (7,14 %) (ВШ_{по-пг} 1,08 [0,09-13,15], $p > 0,05$) [18, 149].

Рівень ПРЛ у 36-37 тижнів вагітності у групі П ((365,21±10,07) нг/мл) перевищував аналогічний в контролі ((279,52±10,33) нг/мл) у 1,31 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ((412,70±16,01) нг/мл) – у 1,48 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ((343,16±11,29) нг/мл) – у 1,23 раза ($p < 0,01$). Рівень ПРЛ у сироватці крові у 36-37 тижнів гестації був вище референтної межі у групі П у 3 із 41 (7,32 %) вагітних, у групі ПА – у 3 із 13 (23,08 %) жінок, у групі ПГ – у жодної жінки ($p > 0,05$) [18, 149].

Рівні ПРЛ у групі з мікропролактиномою гіпофіза очікувано перевищували аналогічні у групі з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу в 11-12 тижнів в 1,53 раза ($p < 0,01$), у 18-20 тижнів – у 1,36 раза ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – у 1,19 раза ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – у 1,20 раза ($p < 0,04$) [18, 149].

Отримані нами дані співпадають з даними літератури, відповідно яким при фізіологічній вагітності ПРЛ збільшується в 3-8 разів у першому триместрі та постійно виділяється, поки не досягне 188-470 нг/мл у третьому триместрі [7, 8, 64, 164]. У обстежених жінок з синдромом гіперпролактинемії середні рівні ПРЛ перевищували аналогічні у жінок контрольної групи на всіх термінах вагітності, що приводило до розвитку загрози переривання вагітності, викиднів, дисфункції плаценти, передчасних пологів та розвитку гестаційного цукрового діабету, при цьому рівні ПРЛ у групі з мікропролактиномою гіпофіза перевищували аналогічні у групі з гіперпролактинемією непухлинного генезу, що приводило до збільшення гестаційних ускладнень, хоча статистично незначимо, скоріше за все, внаслідок малої вибірки.

Середні рівні лПЛ у обстежених вагітних в динаміці вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах до 30-31 тижня вагітності, в останньому кварталі вагітності рівні лПЛ у групах з синдромом гіперпролактинемії знижувалися, тоді як у контрольній групі продовжували зростати [149].

Рівень лПЛ у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($(0,66 \pm 0,01)$ мг/л) був менший за такий в контролі ($(0,73 \pm 0,01)$ мг/л) у 1,10 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(0,67 \pm 0,01)$ мг/л) – відповідно у 1,09 раза ($p < 0,01$), у групі ГП ($(0,64 \pm 0,02)$ мг/л) – у 1,11 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівень лПЛ у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(3,84 \pm 0,06)$ мг/л) був більший за аналогічний в контролі ($(2,99 \pm 0,08)$ мг/л) у 1,29 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(3,89 \pm 0,08)$ мг/л) – у 1,30 раза ($p < 0,01$), у групі ГП ($(3,82 \pm 0,09)$ мг/л) – у 1,28 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівень лПЛ у 30-31 тиждень вагітності у групі П ($(7,60 \pm 0,19)$ мг/л) був вищий за такий в контролі ($(6,27 \pm 0,16)$ мг/л) у 1,21 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(7,24 \pm 0,15)$ мг/л) – відповідно у 1,15 раза ($p < 0,01$), у групі ГП ($(7,77 \pm 0,28)$ мг/л) – у 1,24 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівень лПЛ у 36-37 тижнів гестації у групі П ($(7,17 \pm 0,21)$ мг/л) був нижчий за аналогічний в контролі ($(9,25 \pm 0,20)$ мг/л) у 1,29 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(6,41 \pm 0,14)$ мг/л) – у 1,44 раза ($p < 0,01$), у групі ГП ($(7,52 \pm 0,29)$ мг/л) – у 1,23 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівні лПЛ у групі з мікроаденомою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з ідіопатичною гіперпролактинемією в 11-12 тижнів, у 18-20 тижнів і у 30-31 тиждень, тоді як у 36-37 тижнів були нижчими у 1,17 раза ($p < 0,01$).

Літературні дані свідчать, що знижені рівні лПЛ спостерігаються при плацентарній дисфункції [239]. Виявлене нами зниження рівнів лПЛ у терміні 36-37 тижнів вагітності свідчить про формування в останньому кварталі гестаційного періоду у жінок з синдромом гіперпролактинемії плацентарної дисфункції.

Середні рівні сироваткового ЕЗв у проведеному дослідженні в динаміці усієї вагітності поступово збільшувалися у всіх досліджуваних групах.

Рівень сироваткового ЕЗв у 11-12 тижнів вагітності у групі П ($(1,66 \pm 0,06)$ нмоль/л) був вищий за такий в контролі ($(1,42 \pm 0,07)$ нмоль/л) у 1,17 раза ($p < 0,02$), у групі ПА ($(1,84 \pm 0,08)$ нмоль/л) – відповідно у 1,30 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(1,58 \pm 0,09)$ нмоль/л) – у 1,11 раза ($p > 0,05$) [149].

Рівень сироваткового ЕЗв у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(9,70 \pm 0,23)$ нмоль/л) був більший за аналогічний в контролі ($(7,55 \pm 0,19)$ нмоль/л) у 1,28 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(10,18 \pm 0,31)$ нмоль/л) – у 1,35 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(9,47 \pm 0,30)$ нмоль/л) – у 1,25 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівень сироваткового ЕЗв у 30-31 тиждень вагітності у групі П ($(16,23 \pm 0,46)$ нмоль/л) був нижчий за такий в контролі ($(18,10 \pm 1,26)$ нмоль/л) у 1,12 раза ($p > 0,05$), у групі ПА ($(14,97 \pm 0,89)$ нмоль/л) – відповідно у 1,21 раза ($p > 0,05$), у групі ПГ ($(16,81 \pm 0,51)$ нмоль/л) – у 1,08 раза ($p > 0,05$) [149].

Рівень сироваткового ЕЗв у 36-37 тижнів вагітності у групі П ($(18,22 \pm 0,42)$ нмоль/л) був нижчий за аналогічний в контролі ($(23,99 \pm 1,55)$ нмоль/л) у 1,32 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(17,30 \pm 0,50)$ нмоль/л) – у 1,39 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(18,64 \pm 0,58)$ нмоль/л) – у 1,29 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівні сироваткового ЕЗв у групі з мікропролактиномою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з синдромом гіперпролактинемії у всі визначені терміни дослідження ($p > 0,05$).

Згідно з літературними даними, знижений сироватковий вміст ЕЗв вказує на плацентарну дисфункцію та загрозу переривання вагітності [165]. Таким чином, виявлене нами зниження продукції ЕЗв у третьому триместрі вагітності у жінок з синдромом гіперпролактинемії свідчило про розвиток плацентарної дисфункції у цій когорті жінок та підвищений ризик передчасних пологів.

Найновіші дослідження Р4 дають чудове розуміння фізіологічної ролі та клінічного значення цього гормону. Хоча сама назва «прогестерон» означає «сприяння вагітності», цей стероїдний гормон грає набагато більшу роль, ніж просто гестаційний агент. Р4 визнаний ключовим фізіологічним компонентом

не лише МЦ та вагітності, але й важливим стероїдогенним попередником інших гонадних та негонадних гормонів, таких як альдостерон, кортизол, Е2 та Т. Видалення жовтого тіла або лікування антагоністами Р4, наприклад, міфепристоном, перериває вагітність [166]. Під час вагітності у людини вироблення Р4 зрештою підтримується плацентою, а концентрація Р4 в сироватці крові коливається від 100 до 500 нмоль/л.

Р4 має вирішальне значення не лише для встановлення, але й для підтримки вагітності, як завдяки своїм ендокринним, так і імунологічним ефектам [167, 168]. Материнська толерантність плодового «напівалотрансплантата» є критично важливою для успішної вагітності. Материнська імунна система розпізнає фетальні антигени, що призводить до активації лімфоцитів та індукції рецепторів Р4 (PR-рецепторів) в імунних клітинах. Імуномодулюючий ефект Р4 опосередковується білком, який називається прогестерон-індукованим блокуючим фактором (PIBF) [169]. У присутності Р4 PR-позитивні лімфоцити виробляють цей медіаторний білок. Експресія PIBF лімфоцитами демонструє зворотну кореляцію з активністю NK-клітин.

PIBF збільшує вироблення Th2-цитокінів та пригнічує дегрануляцію NK-клітин. Лімфоцити жінок із загрозою переривання вагітності не виробляють цей фактор. Інші дослідження показали, що стрес-індукований викидень у мишей супроводжується зниженими рівнями Р4 та PIBF. Відсоток PIBF-позитивних лімфоцитів у периферичній крові здорових вагітних жінок значно вищий, ніж у жінок з ризиком передчасного переривання вагітності [169].

У проведеному дослідженні рівні сироваткового Р4 були нижчими за такі у групі К у досліджуваних вагітних впродовж усієї вагітності.

Сироватковий вміст Р4 у 11-12 тижнів вагітності у групі П ((28,71±0,72) нг/мл) був нижчий за такий в контролі ((32,90±0,40) нг/мл) у 1,15 раза ($p<0,01$), у групі ПА ((27,58±0,96) нг/мл) – відповідно у 1,19 раза ($p<0,01$), у групі ПГ ((29,23±0,98) нг/мл) – у 1,13 раза ($p<0,01$) [149].

Сироватковий вміст P4 у 18-20 тижнів вагітності у групі П ($(36,08 \pm 0,68)$ нг/мл) був менший за аналогічний в контролі ($(45,12 \pm 0,74)$ нг/мл) у 1,25 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(37,55 \pm 1,28)$ нг/мл) – у 1,20 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(35,40 \pm 0,79)$ нг/мл) – у 1,27 раза ($p < 0,01$) [149].

Сироватковий вміст P4 у 30-31 тиждень вагітності у групі П ($(93,53 \pm 2,87)$ нг/мл) був нижчий за такий в контролі ($(115,35 \pm 1,41)$ нг/мл) у 1,23 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(87,40 \pm 3,48)$ нг/мл) – відповідно у 1,32 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(96,38 \pm 3,94)$ нг/мл) – у 1,20 раза ($p < 0,01$).

Сироватковий вміст P4 у 36-37 тижнів вагітності у групі П ($(97,01 \pm 1,21)$ нг/мл) був менший за такий в контролі ($(171,09 \pm 12,12)$ нг/мл) у 1,76 раза ($p < 0,01$), у групі ПА ($(94,40 \pm 1,83)$ нг/мл) – у 1,81 раза ($p < 0,01$), у групі ПГ ($(98,22 \pm 1,56)$ нг/мл) – у 1,74 раза ($p < 0,01$) [149].

Рівні сироваткового P4 у групі з мікропролактиномою гіпофіза не відрізнялися від таких у групі з синдромом гіперпролактинемії непухлинного генезу у всі визначені терміни дослідження ($p > 0,05$).

Тобто, вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу слід розглядати як вагітність високого ризику гестаційних та акушерських ускладнень внаслідок аномальних відхилень в продукції біохімічних маркерів функціонального стану фетоплацентарного комплексу. Висока частота дисфункції плаценти при синдромі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, яка остаточно формується у третьому триместрі вагітності і починає маніфестувати змінами біохімічних маркерів, таких як ЛПЛ і ЕЗв, потребує своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

Фетоплацентарна дисфункція складається з комплексу порушень трофічної, ендокринної та метаболічної функції плаценти, що ведуть до її нездатності підтримувати адекватний та достатній обмін між організмами матері та плода. Плацента є судинним органом. Гормони впливають на ангиогенез або безпосередньо через дію на ендотеліальні клітини, або опосередковано, регулюючи проангіогенні фактори, такі як фактор росту

судинного ендотелію. Важливо, що локальне мікрооточення ендотеліальних клітин може визначати результат дії гормонів на ангіогенез. Члени систем гормон росту/ПРЛ/лПЛ, ренін-ангіотензин та калікреїн-кінін, які чинять стимулюючий вплив на ангіогенез, можуть набувати антиангіогенних властивостей після протеолітичного розщеплення [170]. Справедливо припустити, що відхилення у метаболізмі лактогенних гормонів під час вагітності будуть сприяти розвитку фетоплацентарної дисфункції.

Одним з методів оцінки функціонування системи «мати-плацента-плід» під час гестації є доплерометрія фетоплацентарного кровотоку. Метод застосовується вже більше тридцяти років та характеризується простотою і високою інформативністю. Висока роздільна здатність доплерометрії дозволяє візуалізувати та ідентифікувати найменші судини мікроциркуляторного русла [145].

Оцінка стану кровотоку матковофетоплацентарної системи під час вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу є актуальним завданням сучасного акушерства.

У проведеному дослідженні при проведенні доплерографії під час вагітності середній ПІ маткових артерій як у контрольній групі, та і у групах жінок з гіперпролактинемією був найбільшим у 11-12 тижнів вагітності і дорівнював у групі П $1,25 \pm 0,04$, у групі ПА $1,33 \pm 0,07$, у групі ПГ $1,21 \pm 0,06$ проти $1,02 \pm 0,04$)

Середній ПІ маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації у жінок групи П був більший за аналогічний в контролі, але між групами з мікропролактиномами та гіперпролактинемією непухлинного генезу не відрізнявся: у 29-31 тиждень вагітності у групі П він складав $0,92 \pm 0,02$, у групі ПА – $1,05 \pm 0,03$ і у групі ПГ – $0,86 \pm 0,03$ проти $0,79 \pm 0,02$ у групі К; у 36-37 тижнів у групі ПА він дорівнював $0,90 \pm 0,02$, у групі ПА – $0,94 \pm 0,02$ і у групі ПГ – $0,88 \pm 0,03$ проти $0,69 \pm 0,02$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$) [150,151].

ПІ пуповинної артерії у групі П у 29-31 тиждень був $1,06 \pm 0,02$, у групі ПА – $1,08 \pm 0,03$, у групі ПГ – $1,06 \pm 0,02$ проти $0,95 \pm 0,02$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,02 \pm 0,02$, $1,09 \pm 0,03$, $0,99 \pm 0,02$ проти $0,92 \pm 0,02$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} < 0,04$)[150,151].

ПІ середніх мозкових артерій у групі П у 29-31 тиждень дорівнював $1,74 \pm 0,04$, у групі ПА – $1,68 \pm 0,04$, у групі ПГ – $1,76 \pm 0,06$ проти $2,15 \pm 0,05$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,64 \pm 0,04$, $1,62 \pm 0,04$, $1,65 \pm 0,06$ проти $1,81 \pm 0,04$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$)[150,151].

ПІ венозної протоки не мав вірогідних відмінностей з контролем впродовж вагітності: у групі П у 29-31 тиждень ПІ був рівним $0,67 \pm 0,01$, у групі ПА – $0,68 \pm 0,02$, у групі ПГ – $0,67 \pm 0,01$ проти $0,67 \pm 0,01$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} > 0,05$, $p_{пг-к} > 0,05$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,64 \pm 0,01$, $0,66 \pm 0,02$, $0,63 \pm 0,02$ проти $0,69 \pm 0,01$ ($p_{п-к} > 0,05$, $p_{па-к} > 0,05$, $p_{пг-к} > 0,05$, $p_{па-пг} > 0,05$)[150,151].

Церебро-плацентарне співвідношення у групі П у 29-31 тиждень сягало $1,65 \pm 0,04$, у групі ПА – $1,57 \pm 0,04$, у групі ПГ – $1,69 \pm 0,06$ проти $2,30 \pm 0,07$ у групі К ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} > 0,05$), у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,66 \pm 0,07$, $1,51 \pm 0,06$, $1,73 \pm 0,10$ проти $2,29 \pm 0,08$ ($p_{п-к} < 0,01$, $p_{па-к} < 0,01$, $p_{пг-к} < 0,01$, $p_{па-пг} < 0,04$)[150,151].

Матковофетоплацентарний кровотік збільшується з прогресуванням вагітності. Адекватне постачання поживних речовин і кисню, що переноситься матковофетоплацентарним кровотоком, є важливим для благополуччя матері та росту/розвитку плода. Зміна матковофетоплацентарної гемодинаміки досягається головним чином через адаптацію маткових судин, що включає гормональну регуляцію міогенного тону, вазореактивність, вивільнення вазоактивних факторів та інших, на додаток до ремоделювання спіральних артерій. Судинна дисфункція призводить до підвищеного судинного опору та зниження кровотоку у матковофетоплацентарному кровообігу [171].

Матковофетоплацентарний кровообіг, який пов'язує материнський кровообіг та кровообіг плода, встановлюється на початку другого триместру [172, 173]. Ремоделювання спіральних артерій та функціональна адаптація маткових артерій дозволяють матковофетоплацентарному кровообігу стати системою з низьким опором та високим потоком. Належний матковофетоплацентарний кровотік має вирішальне значення як для росту плода, так і для благополуччя матері [174, 175]. Порухення трансформації/адаптації матково-плацентарних судин пов'язане з ускладненнями вагітності [176-178].

Судинний тонус значною мірою визначається внутрішньою міогенною регуляцією, динамікою вазоконстрикторних та вазодилататорних впливів, що діють на судинну систему, та регуляцією, опосередкованою потоком або зсувним напруженням [179]. Вагітність підвищує міогенний тонус маткових артерій у міометріальних артеріях людини [180]. Зсувна напруга, сила тертя на ендотелій у судинах, що виникає внаслідок кровотоку, відчувається ендотелієм, що призводить до посиленого вивільнення вазодилаторів [181]. У відповідь на зсувну напругу гострою судинною реакцією в периферичному кровообігу є вазодилатація [182]. Окис азоту (NO) є основним медіатором зсувної напруги/індукованої потоком вазодилатації маткових артерій [183, 184].

Поліпептидні гормони та стероїдні гормони, що експресуються плацентою або залежать від плаценти для їх синтезу, є ключовими для стимулювання адаптацій у матері під час вагітності, що підтримують ріст внутрішньоутробно. Гормони, що походять з плаценти, беруть участь у програмуванні материнського догляду, включають гормони, пов'язані з ПРЛ, та стероїдні гормони [185].

ПРЛ збільшує продукцію NO [186] шляхом збільшення внутрішньоклітинного кальцію [187] та шляхом збільшення експресії карбоксипептидази-D, яка вивільняє субстрат синтази оксиду азоту (NOS) L-аргінін з С-кінця поліпептидів [188, 189]. У експерименті показано, що ПРЛ

викликає ендотелій-залежну вазодилатацію через рецептори ПРЛ в аорті щурів [190]. Нещодавно було продемонстровано, що 16-кДа форма ПРЛ, яка відщеплюється від ПРЛ катепсином-D та матриксними металопротеїназами, має антиангіогенну дію, тоді як повнорозмірний ПРЛ має ангіогенну дію [191, 192]. Надмірна експресія 16 кДа погіршує функцію серця [178]. Також було продемонстровано, що 16-кДа ПРЛ пригнічує активність ендотеліальної NOS, модулюючи внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію [193] та активуючи протеїнфосфатазу 2A, що призводить до дефосфорилювання та інактивації ендотеліальної NOS [194]. Рівень 16 кДа ПРЛ підвищений у плазмі, сечі та амніотичній рідині, отриманій від жінок з прееклампсією [195].

A. S. Chang et al. (2016) [196] виявили, що різні ступені підвищеного рівня ПРЛ в плазмі мають протилежні ефекти: зниження артеріального тиску, спричинене підвищенням виробленням NO, коли рівень ПРЛ в плазмі дещо перевищує норму, та підвищення артеріального тиску разом із порушенням роботи серця, спричиненим зниженням виробленням NO, коли рівень ПРЛ в плазмі суттєво підвищений. Триразового збільшення рівня ПРЛ в плазмі достатньо для значного підвищення артеріального тиску та помітного погіршення функції серця, причому ефекти опосередковуються NO, що продукується eNOS. Ці дані, разом із відомим зв'язком підвищеного рівня ПРЛ з прееклампсією, свідчать про те, що вагітні жінки з високим рівнем ПРЛ можуть потребувати особливої уваги [196].

Основою для плацентаасоційованих захворювань вагітності є плацентарна дисфункція. Наразі критерії діагностики плацентарної дисфункції відсутні, оскільки немає загальноприйнятих стандартизованих методів діагностики. Частково проблема пов'язана з широким розмаїттям термінології, що використовується для опису того, що відомо як плацентарна дисфункція [197]. Однак, з удосконаленням технологій, доплерівське УЗД виявилось корисним для оцінки кровообігу плода та плаценти як у здоровому, так і в хворому стані. Чотири доплерівські методи є фундаментальними для надання корисної інформації щодо кровообігу плода та матері, включаючи

дослідження пуповинної артерії, маткових артерій, середньої мозкової артерії та венозної протоки [175].

До початку вагітності маткові артерії демонструють низький діастолічний кровотік, високий опір та еластичну віддачу, що спостерігається на ранніх діастолічних виїмках. Успішна плацентація передбачає видалення м'яза інтими з судинної системи, завдяки чому кровоносні судини мають енергійний діастолічний кровотік, мінімальний опір та відсутність еластичних властивостей. Коли плацентація успішна, доплерівське УЗД демонструє, що ремоделювання відбувається швидко, так що до 12 тижнів вагітності спостерігається втрата виїмки. Опір низький до 20 тижнів вагітності або раніше. При невдалому завершенні плацентації виїмка зберігається, а опір залишається високим, що корелює з ускладненнями для плода, пов'язаними з гіпертензією у матері, включаючи ЗРП, преєклампсію та загибель плода [175]. У проведеному дослідженні показано, що жінки з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу мають підвищений середній ПІ маткових артерій впродовж усієї вагітності порівняно з вагітними без нейроендокринних порушень, але статистично він не відрізняється у осіб з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу [150,151].

Зі збільшенням опору плаценті, доплерівські дослідження пупкової артерії можуть демонструвати нормальну, знижену, відсутню або зворотну кінцево-діастолічну швидкість [174,178]. Високий опір плаценти на ранніх стадіях вагітності є нормальним явищем. Тому можна очікувати, що кінцево-діастолічна швидкість буде відсутня при доплерівських дослідженнях до 12-14 тижнів вагітності. Коли плацента успішно проростає, опір падає, і доплерівські дослідження пупкової артерії повинні демонструвати безперервний кровотік до 14-18 тижнів вагітності [175]. Стійкий опір пуповинної артерії протягом усієї вагітності вказує на підвищений ризик плацентарної дисфункції, що ми отримали у нашому дослідженні у вагітних з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії, причому у терміні 36-37 тижнів середній ПІ пуповинної

артерії був вірогідно більший у жінок з мікропролактиномами порівняно з особами з ідіопатичною гіперпролактинемією [150,151].

Хоча доплерівські дослідження пуповинної артерії надають важливу інформацію про можливе порушення функції плаценти, цінним допоміжним методом є використання доплерівського дослідження середньої мозкової артерії. Показники кровотоку у середній мозковій артерії надають інформацію про системні кровообігові реакції у плода, що розвивається, відображають опір за потоком у церебральній мікроциркуляції. Нормальний доплерівський показник середньої маткової артерії демонструє високий опір протягом усієї вагітності; однак захворювання плаценти можна ідентифікувати за збільшенням діастолічного кровотоку та зниженням ПІ [175]. У проведеному дослідженні встановлено, що середній ПІ середньої мозкової артерії у другому та третьому триместрі нижчий за такий у вагітних без нейроендокринних порушень, при цьому відсутні вірогідні статистичні відмінності між вагітними з гіперпролактинемією пухлинного та непухлинного генезу [150,151].

Ще однією формою доплера, яка надає уявлення про здоров'я плаценти та плода, є венозна доплерографія, яка передає інформацію про серцеві дані, коли кровообіг плода перебуває в стресі. Венозна хвиля, яка, як показано, забезпечує найкращі клінічні дані, – це венозна протока. Використання венозної протоки має багато переваг порівняно з іншими венозними хвилями, включаючи її реакцію на зміни оксигенації, вона є одним з основних регуляторів венозного повернення при патологічному та нормальному кровообігу плода, вона не залежить від функції серця, вона служить прямим каналом для перегляду ретроградних пульсових хвиль правого передсердя, і, нарешті, оскільки вона має підвищений та фокально швидкісний кольоровий доплерівський сигнал вже з 12 до 40 тижнів вагітності, її дуже легко візуалізувати [175]. У проведеному дослідженні не виявлено відмінностей щодо середнього ПІ у вагітних з гіперпролактинемією та вагітними без нейроендокринних порушень [150].

Не дивлячись на ланку проведених досліджень, присвячених приватним аспектам патоморфології плаценти при різних гестаційних ускладненнях, залишається мало вивченим питання структурних особливостей гравідарного ендометрія, ворсинчастого хоріону та посліду при відновленні репродуктивної функції у безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії.

Проведене нами дослідження охоплювало 30 жінок групи П репродуктивного віку з вагітністю, яка настала внаслідок лікування безпліддя, зумовленого синдромом гіперпролактинемії. Проведено гістологічне дослідження 8 зразків абортного матеріалу від жінок групи П1 з мимовільними викиднями у терміні 5-12 тижнів та 22 послідів від жінок групи П2. У дослідження не ввійшли вагітні з синдромом гіперпролактинемії на тлі макропролактином та порушень функції щитоподібної залози [154].

Контролем слугували 10 зразків абортного матеріалу від здорових жінок групи К1, які звернулися для штучного переривання вагітності у терміні 5-12 тижнів, і 20 послідів від здорових вагітних без нейроендокринних порушень з фізіологічним перебігом вагітності контрольної групи К2.

У здорових жінок контрольної групи К1, яким зроблено штучний аборт, у зіскрібках порожнини матки визначалися ознаки загальновідомих структурних компонентів, таких як синцитіотрофобласт, цитотрофобласт (шар Ланганса), мезенхіми та їх структурні компоненти, а саме: гемокапіляри, клітини Гофбауера (плацентарні макрофаги), колагенові та ретикулярні волокна, фібробласти в товщі мезенхіми.

На 5-6-му тижні гестації візуалізували вторинні ворсини хоріону з вrostанням мезобласту в серцевину ворсинок. Відмінною особливістю третинних ворсинок хоріона на 7-8-му тижні гестації була наявність в їх сполучнотканинній стромі судин, що формуються, порожніх або заповнених зрілими та незрілими еритроцитами та множинні зони синцитіального брунькування, що свідчили за наявність активної проліферації та розвиток ворсин. Клітинне ремоделювання ворсинчастої плаценти першого триместру потребує складної гомеодинаміки, що включає проліферацію в

цитотрофобласті, асоційовану з розвитком синцитиалізації та апоптозу у синцитіотрофобласті [198]. Цитотрофобласти, які швидко проліферують, зливаються, утворюючи багатоядерний синцитіотрофобласт або мігруючий екстраворсинчастий трофобласт [199, 200]. Клітини синцитіотрофобласту, які покривають всю поверхню ворсинок плаценти, виділяють гормони та фактори росту, які регулюють материнське кровопостачання плаценти та сприяють спілкуванню між матір'ю та плодом [201]. Тим часом екстраворсинчастий трофобласт, розташований на кінчиках закріплюючих (якірних) ворсинок, вторгається в ендометрій матері та реконструює маткові спіральні артерії, щоб забезпечити адекватну перфузію плаценти під час вагітності [202]. Клітини мезобласту забезпечують структурну підтримку ворсинок і виробляють компоненти позаклітинного матриксу. Ендотеліальні клітини, які вистилають дрібні кровоносні судини всередині мезобласту, відіграють важливу роль у регуляції кровотоку та постачанні кисню плоду, що розвивається [202].

При проведенню дослідженні абортівного матеріалу жінок групи П1 у всіх випадках були виявлені ознаки затримки диференціювання, васкуляризації, росту, проліферації ворсинчастого хоріону різного ступеня, пригнічення інвазивних процесів цитотрофобласту, збільшенням обсягу фібриноїду у міжворсинчастому просторі, набряку строми ворсин, що можна вважати морфологічною основою порушення плацентації та первинної плацентарної дисфункції.

У 50,00 % пацієток групи П1 був діагностований мимовільний викидень, серед яких у 25,00 % у терміні 7-8 тижнів і у 25,00 % жінок у терміні 9-12 тижнів. У зіскрібках порожнини матки децидуальна тканина мала ознаки балонної дистрофії, невелику кількість вторинних безсудинних ворсин різних розмірів, що розташовувалися по всій поверхні плодового яйця з переважанням на базальній частині децидуальної оболонки, невелике відкладення міжворсинчастого фібриноїду. Строма безсудинних ворсинок, вкритих одношаровим трофобластом, складалася з набряклої пухкої сполучної тканини з наявністю невеликої кількості відросткових клітин типу

фібробластів та гістіоцитів, редукцією ворсинчастого цитотрофобласту. Характерною рисою було зниження інвазії цитотрофобласту в спіральні артерії, осередкові фібриноїдні некрози базальної оболонки децидуальної тканини із запальною інфільтрацією лейкоцитами та лімфоцитами.

Безсудинні ворсини зустрічалися частіше у 25,00% випадків переривання вагітності у терміні 7-8 тижнів, їх загальна площа була вірогідно вища, ніж аналогічна в групі K1, – $(90\,756 \pm 489)$ мкм² проти $(72\,355 \pm 692)$ мкм² ($p < 0,01$).

В ендометрії іноді реєстрували світлі залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. У просвіт залоз виступали псевдососочкові розростання циліндричного епітелію, що містили повнокровні капіляри.

У 37,50 % пацієнток групи П1 був діагностований викидень, що не відбувся, у термінах гестації 5-6, 7-8 і 11-12 тижнів. У цих випадках спостерігали більш великі вогнища фібриноїдного некрозу децидуальної тканини і гіповаскуляризованих ворсин хоріону з втратою покривного трофобласту, зі зменшеною кількістю плацентарних макрофагів в стромі. Був виражений набряк стромы ворсинок, лімфогістіоплазмочитарна інфільтрація, були відсутні залози Овербека та феномен Аріас-Стелли. Зустрічалися групи ворсин з некротизованим трофобластичним епітелієм, заміщеним фібрином з формуванням афункціональних зон. Загальна площа гіповаскуляризованих ворсинок була збільшена порівняно з неускладненим перебігом вагітності в аналогічні терміни вагітності в середньому у 1,56 раза. Можливим патогенетичним механізмом порушення васкуляризації ворсинок хоріону було зниження гормонального впливу Р4 та залежних від нього факторів росту внаслідок гіперпролактинемії.

У 12,50 % пацієнток з вагітністю, що не розвивається, у терміні 11-12 тижнів гестації реєстрували велику кількість середніх і великих склерозованих аваскулярних первинних та вторинних ворсин у пухкій сполучнотканинній стромі з невеликою кількістю багатовідросткових фібробластоподібних клітин, повною відсутністю макрофагів Кащенко-Гофбауера. Покривний

епітелій ворсин був стоншений та сплющений, місцями відсутній. У ворсинах третинного типу спостерігали редукцію капілярного русла, набряк та вогнищеві вирости трофобласту. Децидуальна тканина набрякла, з вакуольною трансформацією, переважають малодиференційовані клітини. Спіральні судини слабо виражені з фібриноїдним набуханням їх стінок. Звертала увага повна відсутність вільних інтерстиціальних цитотрофобластів та їх інвазії. Склерозовані ворсини у цьому випадку можна розглядати як результат первинної редукції ембріонального кровообігу у сполученні з запаленням децидуальної оболонки.

У більшості гістологічних препаратів абортного матеріалу відзначалася наявність ділянок ендометрія з недостатньою гравідарною трансформацією, осередковою децидуоподібною реакцією стромы, поліморфізмом та недорозвиненням залоз децидуальної оболонки. Були відсутніми ознаки диференціювання мезенхімальних ворсинок хоріону в інші типи – ствові, проміжні незрілі, можливо, внаслідок порушення їх васкуляризації.

Таким чином, у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі вагітності, при ранніх втратах вагітності інвазійний інтерстиціальний потенціал цитотрофобласта був початково знижений внаслідок відсутності або редукції дистальних проліфератів цитотрофобласта в дистальних відділах якірних а- або гіповаскуляризованих та склерозованих ворсин на межі ворсинчастого хоріону. У 5/8 випадках відмічали інвазію цитотрофобласта тільки на рівні поверхневих відділів компактного шару з відкладенням фібриноїду навколо трофобласту. У жодному з випадків мимовільних викиднів не виявлена нідація трофобласта в спонгіозний шар ендометрія. Серед трофобластичних клітин значно рідше, ніж у групі K1, зустрічалися багатоядерні клітини, які є морфологічною ознакою завершення першої хвилі цитотрофобластичної інвазії. Внутрішньосудинна інвазія трофобласту з субендотеліальною локалізацією цитотрофобласта виявилася лише у 25,00 % зіскрібків ендометрія групи П1. У цих випадках

ендотеліальне вистелення було збереженим практично на всьому протязі, клітини цитотрофобласту були поодинокими, відкладення фібриноїду були недостатніми порівняно з контролем. Отримані дані свідчать за відсутність у групі П1 завершеності гестаційного ремоделювання спіральних артерій внаслідок відставання або відсутності активності цитотрофобластичної інвазії [154].

Проведене дослідження продемонструвало сповільнення темпів децидуалізації стромы ендометрія. У контрольній групі відбувалося достовірне зменшення площі децидуальних клітин з 9-го тижня гестації з диференціюванням їх у епітеліюідні. Про відставання гравідарної перебудови ендометрія у групі П1 свідчила слабка спіралізація ендометріальних артерій у паріетальній децидуальній оболонці.

У всіх зразках абортівного матеріалу від жінок групи П1 у гравідарному ендометрії виявлено лімфогістіоплазмочитарну інфільтрацію, що носила дифузний або осередковий, переважно периваскулярний та/або перигландулярний характер. У складі запального інфільтрату переважали лімфоцити та гістіоцити або поліморфноядерні лейкоцити [154].

Проведене гістологічне дослідження послідів від породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії показало достовірні відмінності з послідами від породіль контрольної групи К2.

Середня маса посліду у групі П2 склала в середньому $(481,76 \pm 7,21)$ г і була вірогідно меншою за таку в контролі $(508,61 \pm 3,89)$ г ($p < 0,01$). Число породіль з масою посліду менше за 500 г у групі П2 перевищувало таке в контролі в 3,18 рази ($p < 0,01$), а з масою більше 500 г було менше у 2,20 рази ($p < 0,01$). У групі П2 у 2,20 рази ($p < 0,01$) частіше зустрічалися плаценти товщиною менше за 2 см.

Як відомо, плацента відіграє життєво важливу роль у рості та розвитку плода. Плацента – ключовий об’єкт діагностики з високим рівнем інформативності. Інформація, отримана під час аналізу плаценти, необхідна для повного розуміння причин і механізмів розвитку патології вагітності

та її наслідків. Навіть незначні зміни у плаценті та її кровообігу можуть призвести до захворюваності та смерті плода, що може мати негайні та довгострокові наслідки [286].

Форма плацент у групах П2 і К2 була переважно овальна, але у групі П2 зустрічалися окремі плаценти листоподібної, трикутної, неправильної овальної форми з додатковими долями.

У плацентах породіль з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії порівняно з контролем статистично вірогідно частіше реєстрували інфаркти материнської поверхні у 4,09 раз, інфаркти плодової поверхні – у 4,55 раз, білі інфаркти – у 3,33 раз, некротизовані ділянки – у 4,09 раз, кальцифікати – у 8,18 раз, депозити периворсинчастого фібриноїду – у 4,09 раз, збільшені синтиціальні вузли – у 3,64 раз, дистальну гіпоплазію ворсин хоріона у 7,27 раз.

У групі П2 інфаркти в основному були хронічними, у міжворсинчастому просторі зустрічалися старі тромби. Характерним було викривлення і укорочення ворсинчастого дерева, 2/3 ворсин були повнокровними ($p < 0,01$). Було різко збільшено кількість ворсин, позбавлених епітелію та замуrowаних у фібриноїд. За рахунок значного зменшення термінальних ворсин у групі П2 різко зростала частка проміжних і викривлених ворсин, що супроводжувалося зміною топографії поверхні, в окремих ділянках з набряком та деструкцією. Порівняно з контролем зростала кількість склерозованих та набрякових ворсин, збільшувалася кількість фібриноїду у міжворсинчастому просторі. Дисоційована незрілість та порушена диференціація ворсин хоріона, поширене скупчення фібриноїду в міжворсинчастому просторі є свідченням плацентарної дисфункції [203, 204, 205, 206].

Виявлено суттєві зміни у позаплацентарних плодових оболонках, такі як збільшення гідрофільності, набухання волокон, розпушування сполучної тканини, помітне зменшення кількості фібробластів. У судинах хоріальної пластини та ворсин спостерігався нерівномірний склероз, набряк, проліферація ендотелію, особливо в артеріолах. Відзначалося плазматичне

просочування стінок дрібних судин децидуальної оболонки та гіллястого хоріону [154].

Успішна вагітність залежить від каскаду послідовних і окремих подій, що охоплюють запліднення, імплантацію, децидуалізацію, плацентацію та пологи, кожна з яких є невід’ємною частиною процесу [203, 204, 207, 208]. Ендокринний гомеостаз матері є життєво важливим для успішної вагітності. Ендокринний стрес, у тому числі викликаний гіперпролактинемією, під час вагітності може змінювати доступність поживних речовин від матері до плоду, змінювати фетоплацентарний ріст, репродуктивну функцію і результати вагітності [209]. Морфофункціональні патологічні особливості подальшого формування та функціонування посліду у 2-3му триместрах гестації маніфестують статистично значимим збільшенням випадків дисфункції плаценти, загрози переривання вагітності, багатоводдя, передчасного розриву плодових оболонок, передчасних пологів.

Таким чином, на підставі проведених нами досліджень була сформована концепція про те, що у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії вагітність супроводжується змінами гормонпродукуючої функції плаценти, гормонів, ЕЗв та Р4, а також матковофетоплацентарного кровообігу, що проявляється розвитком гістологічно підтвердженої дисфункції плаценти і веде до гестаційних та акушерських ускладнень.

Була запропонована відповідна методика ведення вагітності жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії, яка була застосована у групі О *на третьому етапі дослідження*:

– після настання вагітності жінки основної групи О (n=66) отримували дидрогестерон по 10 мг двічі на добу до 20 тижнів вагітності, вітамінно-мінеральні комплекси для вагітних відповідно інструкціям до препаратів, проводився контроль рівнів ПРЛ в динаміці вагітності і при високих цифрах сироваткового ПРЛ вагітним призначали агоністи дофаміну до нормалізації рівнів ПРЛ, з 20-го по 36-й тиждень жінки отримували

препарати мікронізованого Р4 по 200 мг двічі на добу вагінально або по 100 мг тричі сублінгвально.

Включення дидрогестерону в лікування в першій половині вагітності, значно покращило результати вагітності. За даними літератури, дидрогестерон відрізняє себе від інших прогестагенів своєю надзвичайною структурною подібністю до природного Р4. Ця унікальна властивість створює основу для глибокого впливу на спосіб його дії та клінічні наслідки. Завдяки тісній імітації біологічних дій ендогенного Р4, високоселективний дидрогестерон стає видатним варіантом для підтримки репродуктивного здоров'я, особливо у жінок з резистентністю до ендогенного Р4 [37, 99, 100].

Лікування дидрогестероном є певною мірою емпіричним, однак результати систематичного огляду показали, що його використання знижує ймовірність викиднів на 47 % порівняно зі стандартною керованою вагітністю, і в цілому знижує абсолютний рівень втрати вагітності на 11 % [26]. Застосування дидрогестерону також знижує частоту подальшої втрати вагітності у жінок зі звичними втратами вагітності [137]. Згідно з даними інших авторів, пероральний прийом дидрогестерону покращує наслідки вагітності у жінок з рецидивуючими втратами вагітності [139-141].

Проте в літературі існують поодинокі дані про те, як застосування дидрогестерону до та під час вагітності покращує результати вагітності у жінок з синдромом гіперпролактинемії. Якщо взяти до уваги те, що гіперпролактинемія характеризується вторинною лютеїновою недостатністю, то стає зрозумілим, наскільки важливим є лікування дидрогестероном для підтримки лютеїнової фази у жінок з синдромом гіперпролактинемії. Різні дослідження показали, що дидрогестерон покращує репродуктивні результати, особливо у пацієнтів із недостатністю лютеїнової фази. Ці результати включають збільшення живонароджуваності та зниження рівня викиднів [138], що підтвердило проведене нами дослідження у безплідних жінок з недостатністю лютеїнової фази на тлі синдрому гіперпролактинемії.

Мало які дослідження в літературі демонструють безпеку каберголіну під час вагітності та його вплив на розвиток плода. Однак відомо, що каберголін безпечний у дитячому та підлітковому віці, і є кілька повідомлень про вагітності під час лікування каберголіном, які протікали без ускладнень [109, 210].

Бразильське дослідження підтверджує попередні результати щодо безпеки щодо материнських та плодових наслідків вагітності після застосування каберголіну; однак продовження прийому каберголіну після підтвердження вагітності було пов'язане з вищим рівнем викиднів [211].

Одне дослідження показало, що використання дофамінергічних агоністів (каберголіну та бромокriptину) протягом перших 5 тижнів вагітності є безпечним і не пов'язане зі збільшенням кількості спонтанних абортів, вроджених вад розвитку або інших несприятливих наслідків для новонароджених та вагітних [131].

Індійське дослідження, в якому оцінювалася 31 вагітність жінок з гіперпролактинемією, спричиненою аденомою гіпофіза, які отримували каберголін, показало, що більшість жінок (80%) народили в термін, і що не було різниці в гестаційних результатах жінок, які продовжували або припинили прийом дофамінергічних агоністів під час вагітності [212].

Проспективне дослідження, яке відстежувало 329 вагітностей жінок, які отримували каберголін, показує, що вплив каберголіну на плід на ранніх термінах вагітності не призводить до збільшення ризику викидня або вад розвитку плода [103].

A. C. Santos et al. (2024) [213] оцінили акушерські та перинатальні результати у жінок з гіперпролактинемією залежно від типу показаного лікування каберголіном або бромокriptином. З 464 обстежених жінок, 72 завагітніли під час спостереження, 66 з них приймали агоністи дофаміну, тоді як 6 не приймали ліки. Середній вік жінок становив $(28,3 \pm 6,8)$ року. Серед причин гіперпролактинемії 48,6 % були ідіопатичними, 45,7 % – пухлинними, а 3,7 % мали інші причини. Більшість жінок з ідіопатичною

гіперпролактинемією використовували бромокриптин, тоді як ті, хто мав пухлинну гіперпролактинемію, використовували каберголін ($p=0,04$). Не було виявлено різниці в акушерських результатах залежно від типу застосованого лікування. Більшість жінок не мали жодних ускладнень під час вагітності (76,3 %) або під час пологів (86,8 %). Автори зробили висновок, що незалежно від типу попереднього медикаментозного лікування агоністами дофаміну, гіперпролактинемія не змінює акушерські результати.

У проведеному нами дослідженні жінки групи порівняння П ($n=57$) і групи К ($n=30$) велися відповідно існуючим стандартам ведення нормальної вагітності.

У першому триместрі вагітності у групі О відбулося 2 (3,03 %) викидня, у групі П – 16 (28,07 %) викиднів (ВШ 0,08 [0,12-0,37], $p<0,01$), у результаті під подальшим спостереженням залишилися 64 вагітні групи О і 41 вагітна групи П, у тому числі 27 вагітних групи ОА, 37 вагітних групи ОГ, 13 вагітних групи ПА і 28 вагітних групи ПГ.

Визначення сироваткових рівнів ПРЛ під час вагітності у жінок усіх досліджуваних груп показало його збільшення відносно вихідних значень у 11-12 тижнів.

У групі О середній сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(76,47 \pm 3,08)$ нг/мл проти $(102,27 \pm 4,55)$ нг/мл у групі П і $(57,32 \pm 3,38)$ нг/мл у групі К ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 18-20 тижнів – $(174,19 \pm 7,63)$ нг/мл проти $(233,59 \pm 11,21)$ нг/мл і $(138,27 \pm 7,11)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(274,98 \pm 7,36)$ нг/мл проти $(316,64 \pm 11,47)$ нг/мл і $(231,39 \pm 11,01)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $(305,09 \pm 7,47)$ нг/мл проти $(363,17 \pm 10,16)$ нг/мл і $(279,52 \pm 10,33)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$).

Застосування розробленої методики ведення вагітності привело до вірогідного зниження середніх рівнів ПРЛ у групі ОА порівняно з групою ПА та у групі ОГ порівняно з групою ПГ у всі терміни вагітності. У групі ОА сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації був $(85,51 \pm 4,48)$ нг/мл

проти $(133,84 \pm 7,96)$ нг/мл у групі ПА ($p < 0,01$), у 18-20 тижнів – $(206,40 \pm 10,83)$ нг/мл проти $(284,55 \pm 20,55)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(282,15 \pm 12,94)$ нг/мл проти $(355,29 \pm 20,84)$ нг/мл ($p < 0,02$), у 36-37 тижнів – $(312,42 \pm 12,18)$ нг/мл проти $(355,01 \pm 11,02)$ нг/мл ($p < 0,04$).

У групі ОГ сироватковий рівень ПРЛ у терміні 11-12 тижнів гестації дорівнював $(69,88 \pm 3,86)$ нг/мл проти $(87,62 \pm 3,54)$ нг/мл у групі ПГ ($p < 0,01$), у 18-20 тижнів – $(150,68 \pm 8,87)$ нг/мл проти $(209,94 \pm 11,60)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(269,69 \pm 8,50)$ нг/мл проти $(298,70 \pm 12,92)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(299,74 \pm 9,39)$ нг/мл проти $(355,01 \pm 11,02)$ нг/мл ($p < 0,01$).

Середній сироватковий вміст лПЛ у 11-12 тижнів гестації у групі О склав $(0,67 \pm 0,01)$ мг/л проти $(0,66 \pm 0,01)$ мг/л у групі П і $(0,73 \pm 0,01)$ мг/л у групі К ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} > 0,05$); у 18-20 тижнів – $(3,24 \pm 0,05)$ мг/л проти $(3,84 \pm 0,06)$ мг/л і $(2,99 \pm 0,08)$ мг/л ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(6,87 \pm 0,13)$ мг/л проти $(7,60 \pm 0,19)$ мг/л і $(6,27 \pm 0,16)$ мг/л ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – $(8,04 \pm 0,16)$ мг/л проти $(7,14 \pm 0,22)$ мг/л і $(9,25 \pm 0,20)$ мг/л ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,02$).

Оцінка середніх рівнів лПЛ у 11-12 тижнів вагітності показала, що у групі ОА сироватковий вміст лПЛ $((0,71 \pm 0,02)$ мг/л) не відрізнявся від аналогічного у групі ПА $((0,67 \pm 0,01)$ мг/л) ($p > 0,05$), надалі впродовж вагітності був нижчий порівняно з групою ПА – у 18-20 тижнів вагітності склав у середньому $(3,43 \pm 0,08)$ мг/л проти $(3,89 \pm 0,08)$ мг/л ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(6,73 \pm 0,28)$ мг/л проти $(7,24 \pm 0,15)$ мг/л ($p < 0,01$), але у 36-37 тижнів вагітності у групі ОА був більший за такий у групі ПА – $(7,36 \pm 0,28)$ мг/л проти $(6,15 \pm 0,10)$ мг/л ($p < 0,01$).

У 11-12 тижнів вагітності середній сироватковий вміст лПЛ у групі ОГ був $((0,64 \pm 0,02)$ мг/л) проти аналогічного у групі ПА $((0,66 \pm 0,01)$ мг/л) ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(3,10 \pm 0,04)$ мг/л проти $(3,82 \pm 0,09)$ мг/л ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(6,97 \pm 0,08)$ мг/л проти $(7,77 \pm 0,28)$ мг/л ($p < 0,02$), у 36-37 тижнів вагітності – $(8,53 \pm 0,12)$ мг/л проти $(7,39 \pm 0,29)$ мг/л ($p < 0,01$).

Середній сироватковий вміст ЕЗв у 11-12 тижнів гестації у групі О склав $(1,55 \pm 0,04)$ нмоль/л проти $(1,66 \pm 0,06)$ нмоль/л у групі П і $(1,42 \pm 0,07)$ нмоль/л у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,02$, $p_{o-п} > 0,05$); у 18-20 тижнів – $(8,18 \pm 0,20)$ нмоль/л проти $(9,70 \pm 0,23)$ нмоль/л і $(7,55 \pm 0,19)$ нмоль/л ($p_{o-k} < 0,03$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(17,72 \pm 0,32)$ нмоль/л проти $(16,23 \pm 0,46)$ нмоль/л і $(18,10 \pm 1,26)$ нмоль/л ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} > 0,05$, $p_{o-п} < 0,02$); у 36-37 тижнів вагітності – $(22,26 \pm 0,45)$ нмоль/л проти $(17,91 \pm 0,38)$ нмоль/л і $(23,99 \pm 1,55)$ нмоль/л ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$).

Середній сироватковий рівень ЕЗв у групі ОА у терміні 11-12 тижнів гестації сягав $(1,72 \pm 0,06)$ нмоль/л проти $(1,84 \pm 0,08)$ нмоль/л у групі ПА ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(8,68 \pm 0,29)$ нмоль/л проти $(10,18 \pm 0,31)$ нмоль/л ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(18,00 \pm 0,47)$ нмоль/л проти $(14,97 \pm 0,89)$ нмоль/л ($p < 0,05$), у 36-37 тижнів – $(23,13 \pm 0,63)$ нмоль/л проти $(16,66 \pm 0,65)$ нмоль/л ($p < 0,03$).

Середній рівень ЕЗв у сироватці крові у групі ОГ у терміні 11-12 тижнів гестації складав $(1,42 \pm 0,05)$ нмоль/л проти $(1,58 \pm 0,09)$ нмоль/л у групі ПГ ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(7,81 \pm 0,26)$ нмоль/л проти $(9,47 \pm 0,30)$ нмоль/л ($p < 0,03$), у 30-31 тиждень – $(18,00 \pm 0,47)$ нмоль/л проти $(16,81 \pm 0,51)$ нмоль/л ($p < 0,04$), у 36-37 тижнів – $(23,13 \pm 0,63)$ нмоль/л проти $(18,22 \pm 0,46)$ нмоль/л ($p < 0,01$).

У групі О середній сироватковий рівень Р4 у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(31,18 \pm 36)$ нг/мл проти $(28,71 \pm 0,72)$ нг/мл у групі П і $(32,90 \pm 0,40)$ нг/мл у групі К ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 18-20 тижнів – $(42,50 \pm 0,66)$ нг/мл проти $(36,08 \pm 0,68)$ нг/мл і $(45,12 \pm 0,74)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 30-31 тиждень – $(108,98 \pm 0,64)$ нг/мл проти $(93,53 \pm 2,87)$ нг/мл і $(115,35 \pm 1,41)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $(109,31 \pm 0,69)$ нг/мл проти $(98,75 \pm 1,34)$ нг/мл і $(171,09 \pm 12,12)$ нг/мл ($p_{o-k} < 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$).

Середній сироватковий рівень Р4 у групі ОА у терміні 11-12 тижнів гестації був $(31,10 \pm 0,43)$ нг/мл проти $(27,58 \pm 0,96)$ нг/мл у групі ПА ($p < 0,02$), у

18-20 тижнів – $(42,59 \pm 1,01)$ нг/мл проти $(34,55 \pm 1,28)$ нг/мл ($p < 0,02$), у 30-31 тиждень – $(109,64 \pm 0,82)$ нг/мл проти $(87,40 \pm 3,48)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(109,92 \pm 0,99)$ нг/мл проти $(97,36 \pm 2,18)$ нг/мл ($p < 0,02$).

У групі ОГ сироватковий рівень Р4 у терміні 11-12 тижнів гестації реєструвався на рівні $(31,24 \pm 0,55)$ нг/мл проти $(29,23 \pm 0,98)$ нг/мл у групі ПГ ($p > 0,05$), у 18-20 тижнів – $(42,43 \pm 0,89)$ нг/мл проти $(35,40 \pm 0,79)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 30-31 тиждень – $(108,50 \pm 0,93)$ нг/мл проти $(96,38 \pm 3,94)$ нг/мл ($p < 0,01$), у 36-37 тижнів – $(108,86 \pm 0,96)$ нг/мл проти $(99,24 \pm 1,72)$ нг/мл ($p < 0,01$).

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії приводить до вірогідного зниження рівнів ПРЛ у всі терміни вагітності, до зниження рівня ЛПЛ у терміні 11-12 тижнів гестації, у 18-20 тижнів і 30-31 тиждень вагітності і підвищення у 36-37 тижнів, до зниження рівня ЕЗв у 18-20 тижнів гестації та підвищення у 30-31 тиждень вагітності і у 36-37 тижнів, до вірогідного підвищення рівнів Р4 у всі терміни вагітності [148].

При проведенні доплерометричної велосиметрії під час вагітності середній ПІ маткових артерій у 11-12 тижнів у групі О дорівнював $1,13 \pm 0,04$ проти $1,25 \pm 0,04$ у групі П і $1,02 \pm 0,04$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} > 0,05$); у 29-31 тиждень відповідно – $0,86 \pm 0,02$ проти $0,92 \pm 0,02$ і $0,79 \pm 0,02$ ($p_{o-к} < 0,01$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,71 \pm 0,02$ проти $0,90 \pm 0,02$ і $0,69 \pm 0,02$ ($p_{o-к} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$).

Проведено аналіз впливу розробленої методики ведення вагітності на характеристики кровотоку у маткових артеріях в залежності від генезу гіперпролактинемії. Середній ПІ маткових артерій у 11-12 тижнів вагітності статистично вірогідно не відрізнявся між групами ОА $1,17 \pm 0,08$ і ПА $1,33 \pm 0,07$, між групами ОГ $1,10 \pm 0,05$ і ПГ $1,21 \pm 0,06$ ($p_{oa-па} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$). Середній ПІ маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації у вагітних, пролікованих за запропонованою методикою був менше, ніж аналогічний у групі порівняння: серед осіб з мікропролактиномами у 29-31 тижні вагітності у групі ОА він складав $0,91 \pm 0,03$ проти $1,05 \pm 0,03$ у групі ПА

($p_{oa-pa} < 0,01$), у 36-37 тижнів – $0,74 \pm 0,03$ проти $0,94 \pm 0,02$ ($p_{oa-pa} < 0,01$); у когорті вагітних з ідіопатичною гіперпролактинемією у 29-31 тиждень вагітності у групі ОГ – $0,81 \pm 0,02$ проти $0,86 \pm 0,03$ у групі ПГ ($p_{ог-пг} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,69 \pm 0,02$ проти $0,88 \pm 0,03$ ($p_{ог-пг} > 0,05$).

Середній ПІ пуповинної артерії у 29-31 тиждень у групі О дорівнював $0,97 \pm 0,02$ проти $1,06 \pm 0,02$ у групі П і $0,95 \pm 0,02$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $0,86 \pm 0,02$ проти $1,02 \pm 0,02$ і $0,82 \pm 0,05$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$). Середній ПІ пуповинної артерії у 29-31 тиждень у групі ОА склав $0,98 \pm 0,03$ проти $1,08 \pm 0,03$ у групі ПА, у групі ОГ дорівнював $1,06 \pm 0,02$ проти $0,95 \pm 0,02$ у групі ПГ ($p_{oa-pa} < 0,03$, $p_{ог-пг} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,88 \pm 0,02$ проти $1,09 \pm 0,03$, $0,84 \pm 0,03$ проти $0,99 \pm 0,02$ ($p_{oa-pa} < 0,01$, $p_{ог-пг} < 0,01$).

Середній ПІ середніх мозкових артерій у 29-31 тиждень у групі О дорівнював $2,00 \pm 0,06$ проти $1,74 \pm 0,04$ у групі П і $2,15 \pm 0,05$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,01$, $p_{o-п} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $1,79 \pm 0,04$ проти $1,64 \pm 0,04$ і $1,81 \pm 0,04$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,02$, $p_{o-п} < 0,05$). Середній ПІ середніх мозкових артерій у групі ОА у 29-31 тиждень сягав $1,98 \pm 0,11$ проти $1,68 \pm 0,04$ у групі ПА, у групі ОГ – $2,02 \pm 0,08$ проти $1,76 \pm 0,06$ у групі ПГ ($p_{oa-pa} < 0,03$, $p_{ог-пг} < 0,02$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,76 \pm 0,06$ проти $1,62 \pm 0,04$, $1,81 \pm 0,05$ проти $1,65 \pm 0,06$ ($p_{oa-pa} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$).

Середній ПІ венозної протоки у 29-31 тиждень у групі О дорівнював $0,67 \pm 0,01$ проти $0,65 \pm 0,01$ у групі П і $0,67 \pm 0,01$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} > 0,05$, $p_{o-п} > 0,05$); у 36-37 тижнів – $0,68 \pm 0,03$ проти $0,64 \pm 0,01$ і $0,69 \pm 0,01$ ($p_{o-k} > 0,05$, $p_{п-к} < 0,04$, $p_{o-п} > 0,05$). Середній ПІ венозної протоки у групі ОА у 29-31 тиждень ПІ був рівним $0,67 \pm 0,01$ проти $0,68 \pm 0,02$ у групі ПА, у групі ОГ – $0,66 \pm 0,02$ проти $0,67 \pm 0,01$ у групі ПГ ($p_{oa-pa} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $0,66 \pm 0,01$ проти $0,66 \pm 0,02$, $0,70 \pm 0,02$ проти $0,63 \pm 0,02$ ($p_{oa-pa} > 0,05$, $p_{ог-пг} > 0,05$).

Середнє церебро-плацентарне співвідношення у 29-31 тиждень у групі О дорівнювало $2,14 \pm 0,09$ проти $1,65 \pm 0,04$ у групі П і $2,30 \pm 0,07$ у групі К ($p_{o-k} > 0,05$).

$p_{\text{к}} > 0,05$, $p_{\text{п-к}} < 0,01$, $p_{\text{о-п}} < 0,01$); у 36-37 тижнів – $2,03 \pm 0,08$ проти $1,66 \pm 0,07$ і $2,29 \pm 0,08$ ($p_{\text{о-к}} > 0,05$, $p_{\text{п-к}} < 0,01$, $p_{\text{о-п}} < 0,01$). Середнє церебро-плацентарне співвідношення у 29-31 тиждень було у групі ОА $2,11 \pm 0,16$ проти $1,57 \pm 0,04$ у групі ПА, у групі ОГ – $2,16 \pm 0,11$ проти $1,69 \pm 0,06$ у групі ПГ ($p_{\text{оа-па}} < 0,01$, $p_{\text{ог-пг}} < 0,01$); у 36-37 тижнів вагітності – відповідно $1,90 \pm 0,11$ проти $1,51 \pm 0,06$, $2,14 \pm 0,13$ проти $1,73 \pm 0,10$ ($p_{\text{оа-па}} < 0,04$, $p_{\text{ог-пг}} < 0,05$).

Таким чином, застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії привело у жінок з мікропролактиномами до вірогідного зниження рівнів середнього ПП маткових артерій у другому і третьому триместрі гестації, у осіб з ідіопатичною гіперпролактинемією – у третьому триместрі гестації; у вагітних з синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу – до зниження середнього ПП пуповинної артерії у 29-31 і у 36-37 тижні, середнього ПП середніх мозкових артерій у 29-31 тиждень гестації, а також до статистично вірогідного підвищення середнього церебро-плацентарного співвідношення у 29-31 і у 36-37 тижні вагітності.

Оцінений вплив застосування розробленої методики ведення вагітності на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного генезу на клінічні результати вагітності.

Вагітні групи ОА при підвищенні рівнів ПРЛ вище верхньої межі норми отримували агоністи дофаміну (бромокриптин у денній дозі 5 мг або каберголін у тижневій дозі 0,5 мг) під контролем рівня ПРЛ. Тимчасове лікування бромокриптином було призначено 1 із 29 (3,45 %) пацієнтці і каберголіном 3 із 29 (10,34 %) вагітним групи ОА. Кумулятивна доза бромокриптину дорівнювала 225 мг, час впливу на плід бромокриптину становив 45 днів, кумулятивна доза каберголіну становила $(2,67 \pm 0,82)$ мг із середнім часом впливу на плід $(37,33 \pm 11,43)$ дня. Постійний прийом каберголіну під час вагітності у тижневій дозі 0,5 мг був призначений нейрохірургом 2 (6,90 %) пацієнткам групи ОА, у них кумулятивна доза каберголіну становила $(18,50 \pm 0,71)$ мг із середнім часом впливу на плід

(37,00±1,41) дня. За обстеженими пацієнтками спостерігали щонайменше 2 роки після пологів.

При жодній із вагітностей не виявлено вроджених вад розвитку, гестаційної трофобластичної хвороби та позаматкової імплантації.

При аналізі перебігу гестаційного періоду встановлені наступні відмінності між групами вагітних з мікропролактиномою гіпофіза в залежності від методики ведення вагітності: ретрохоріальна гематома зустрічалася у групі ОА рідше, ніж у групі ПА у 4,83 раза (6,90 % проти 33,33 %, ВШ 0,15 [0,03-0,81]), загроза переривання вагітності була рідше у 4,83 раза (13,79 % проти 66,67 %, ВШ 0,08 [0,02-0,32]), викидні реєструвалися рідше у 3,68 раза (10,34 % проти 38,10 %, ВШ 0,19 [0,04-0,83]), дисфункцію плаценти спостерігали рідше у 4,00 раза (15,38 % проти 61,54 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]).

88,46 % вагітностей у групі ОА і 46,15 % вагітностей у групі ПА закінчилися терміновими пологами (ВШ 8,94 [1,76-45,37]), відповідно 11,54 % і 53,85 % – передчасними пологами (ВШ 0,11 [0,02-0,57]), 10,34 % (3 випадки в терміні 9-12 тижнів) і 38,10 % – викиднями (6 випадків до 12 тижнів вагітності і 2 випадки – в терміні 14 і 16 тижнів) (ВШ 0,19 [0,04-0,83]).

Маса посліду у групі ПА була менша за таку у групі ОА – (469±11) г проти (509±21) г ($p_{\text{оа-па}} < 0,02$) і у групі К (513±4) г ($p_{\text{па-к}} < 0,01$).

26,92 % пологів у групі ОА і 46,15 % у групі ПА ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$) відбулися шляхом кесаревого розтину (1 випадок ніжного передлежання, 2 випадки через клінічно вузький таз, 3 внаслідок дистресу плода, 1 випадок через оперовану матку (консервативна міомектомія), 3 випадки, пов'язані з настанням вагітності після запліднення *in vitro* і відмовою від вагінальних пологів, 3 випадки внаслідок дистресу плода, 1 – у зв'язку з важкою преєклампсією).

89,47 % вагінальних пологів у групі ОА і 85,71 % у групі ПА були спонтанними ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$), а 10,53 % і 14,29 % – індукованими ($p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Середня вага плодів при народженні становила у групі ОА (3 577±124) г, у групі ПА – (3 345±121) г проти (3 720±72) г у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} < 0,04$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Маса плода при народженні була $< 2\,500$ г у групі ОА у 7,69 % випадках, у групі ПА – у 15,38 % випадках проти жодного випадку у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} < 0,03$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Маса плода при народженні перевищувала 4 000 г у групі ОА у 15,38 % осіб, у групі ПА – у 7,69 % осіб проти 23,33 % у контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} > 0,05$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$). Не було виявлено істотної різниці у масі плодів між групами лікування каберголіном і бромокриптином.

Середній бал по шкалі Апгар у групі ОА на 1-й хв був ($7,88 \pm 0,08$) бала, на 5-й хв – ($8,19 \pm 0,09$) бала, а у групі ПА відповідно ($7,69 \pm 0,11$) бала і ($8,00 \pm 0,01$) бала проти ($7,80 \pm 0,12$) бала і ($8,10 \pm 0,18$) балав контролі ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} > 0,05$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$).

Дві з обстежених вагітних, які продовжували приймати каберголін впродовж усього терміну вагітності мали наступні результати: одна народила передчасно шляхом кесаревого розтину, але не мала ускладнень з точки зору плода; інша пацієнтка народила спонтанно в термін без будь-яких ускладнень у розвитку дитини.

69,23 % немовлят від жінок групи ОА і 53,85 % від жінок групи ПА проти 76,67 % у контрольній групі були на грудному вигодовуванні відповідно в середньому ($55,89 \pm 2,37$) тижня, ($53,86 \pm 2,28$) тижня і ($58,13 \pm 2,95$) тижня ($p_{\text{оа-к}} > 0,05$, $p_{\text{па-к}} > 0,05$, $p_{\text{оа-па}} > 0,05$). Тривалість грудного вигодовування у пацієнток із прийомом каберголіну і бромокриптину під час вагітності не мала вірогідних розбіжностей ($p > 0,05$).

Оцінений вплив вагітності та лактації на гіперпролактинемію та мікропролактиному гіпофіза. Після поточної вагітності у 48,00 % жінок груп ОА і ПА задокументовано ремісію гіперпролактинемії, що визначалося як нормалізація рівня ПРЛ в межах референтного інтервалу за відсутності терапії агоністами дофаміну, а персистенцію захворювання виявлено у 52,00 %.

Щоб оцінити вплив вагітності на мікропролактиному гіпофіза, ми проаналізували постгравідарні результати тільки у жінок з першою вагітністю ($n=36$) для усунення потенційного впливу перезапуску терапії агоністами

дофаміну між наступними вагітностями. Після першої вагітності біохімічна ремісія реєструвалася у 47,22 % пацієток, а у 52,78 % жінок продемонстрували персистенцію гіперпролактинемії. Серед жінок з біохімічною ремісією і мікропролактиномою гіпофіза 52,94 % пацієток отримували терапію каберголіном, а 47,06 % осіб – бромокриптином ($p>0,05$).

Серед 26 пацієток з персистуючою гіперпролактинемією після пологів і лактації 11,54 % відмовилися від терапії агоністами дофаміну і перейшли на рослинні препарати, 73,08 % відновили прийом каберголіну і 15,38 % жінок – прийом бромокриптину.

Під час останнього спостереження через 2 роки після пологів дані про мікроаденому були доступні від 19 пацієток. У групі з 15 із 19 пацієток, які отримували каберголін, у 13,33 % зареєстрований повний регрес мікропролактиноми, у 33,33 % випадків відмічали стабільність розмірів ураження і гіперпролактинемію при відміні препарату, у 53,33 % спостерігалось зменшення ураження.

Серед 4 жінок, які отримували бромокриптин у 50,00 % випадках реєстрували стабільність розмірів ураження і гіперпролактинемію при відміні препарату, у 25,00 % – зменшення розмірів мікропролактиноми і біохімічну стабілізацію показників ПРЛ, у 1 із 4 (25,00 %) випадків спостерігали прогресію мікропролактиноми в макропролактиному, в жодному випадку не відмічено повної регресії. Встановлені відмінності не були статистично значущими.

Проведене дослідження підтвердило безпеку введення агоністів дофаміну жінкам, ураженим ПРЛ-секретуючими аденомами гіпофіза, протягом перших тижнів вагітності для наслідків з боку як матері, так і плода. Фактично, у нашій серії частота викиднів при прийомі агоністів дофаміну була нижчою, ніж у загальній популяції (15-25 %) [214], аналогічною порівняно з іншими дослідженнями, проведеними на подібній популяції (9,1 %, 9,8 %, 10,2 %, відповідно) [103, 128, 215]. Не було зареєстровано випадків вад розвитку у дітей, народжених жінками, які отримували бромокриптин або каберголін, що

узгоджується з результатами попередніх досліджень [128]. Крім того, відсоток передчасних пологів був порівнянним із показником у загальній популяції жінок (11,54 % проти 5-18%) [129].

Віддалені (довгострокові) перинатальні наслідки – це такі наслідки, що виникають вже після 7-ї доби від народження та проявляють себе у періоди активного фізичного росту та психоневрологічного розвитку дитини [284]. Не було виявлено жодних статистично значущих відмінностей щодо віддалених перинатальних наслідків результатів між лікуванням каберголіном та бромокриптином. Проте в групі каберголіну було виявлено статистично незначущий вищий рівень дитячих ускладнень – порушень мовлення (11,43 %), затримка ходьби (2,56 %), atopічного дерматиту (2,86 %). Усі вони були легкими та минуцими, і на них не впливали вік матері, вага при народженні чи годування груддю. Незважаючи на те, що мовні розлади суттєво не відрізнялися між двома групами, у проведеному дослідженні вони виникали у 11,43 % дітей (усі в групі каберголіну), що узгоджується з висновками літератури. Так M. Lebbe et al. (2010) досліджували цей аспект у серії з 100 вагітностей і не виявили різниці у словесній плавності [133].

Крім того, зареєстрована поширеність специфічних мовних порушень у загальній популяції коливається в широких межах від 2 до 12 % [217]. Дуже мало відомо про етіологію, і, ймовірно, існує кілька причин. У своїй роботі F. B. Diepeveen et al. (2013) дійшли висновку, що діти з порушенням мовлення, як правило, мають нижчі показники за шкалою Апгар через 5 хв після народження; крім того, різниця в балах Апгар була більшою для дівчаток, ніж для хлопчиків [217]. У проведеному дослідженні не виявлено різниці в балах між групами каберголіну та бромокриптину.

Наші дані демонструють безпеку агоністів дофаміну під час вагітності, на відміну від даних дослідження фармако-епідеміологічної бази даних EFEMERIS (2014), яке показало збільшення рівня викиднів і передчасних пологів [24]. Дані цього спеціального дослідження були оцінені авторами останніх рекомендацій Товариства гіпофіза (2023) [52]. Крім того, більшість

жінок у групах, які зазнали впливу, отримували бромокриптин та інші агоністи дофаміну (хінаголід, лізурид, ропінірол та пірибедил), але не каберголін. І навпаки, огляд літератури Європейського товариства ендокринологів з клінічної практики (2021), згідно з нашими даними, показав нормальну частоту викиднів, передчасних пологів і вроджених аномалій розвитку при застосуванні каберголіну при пролактиномі [116].

Проведена оцінка впливу вагітності та годування груддю на ПРЛ-секретуючі пухлини гіпофіза продемонструвала рівень ремісії після вагітності 43,59 %, що було значно нижче, ніж 68%, про які повідомили R. S. Auriemma et al. (2013) [24]. Можливими причинами цієї невідповідності є тривале лікування до вагітності та включення жінок із функціональною та непухлинною гіперпролактинемією. У проведені дослідження були включені лише жінки з ураженням гіпофіза та виключені пацієнтки з ідіопатичною гіперпролактинемією. З іншого боку, рівень ремісії, про який повідомляється в проведені дослідженні, був вищим, ніж той, про який повідомляється в інших попередніх роботах, в яких ремісія була задокументована у 15-35% жінок з гіперпролактинемією [218-220]. Примітно, що в проведені дослідженні не виявлено істотних відмінностей між жінками, які приймали бромокриптин або каберголін. Вища ймовірність ремісії захворювання пов'язана з нижчим показником ПРЛ, отриманим до вагітності, що, ймовірно, означає, що відповідь на терапію агоністами дофаміну відіграє більшу роль у ремісії захворювання, ніж вагітність. Ми не спостерігали жодної кореляції між розміром аденоми на момент встановлення діагнозу та ремісією після вагітності, на відміну від того, що було описано в дослідженні M. E. Domingue et al. (2014) [58], які повідомили про вдвічі більший рівень ремісії у пацієнтів з мікроаденомами, ніж у пацієнтів з макроаденомами (46 % проти 26 %).

Нарешті, у жінок з пролактиномою грудне вигодовування, як правило, вважається безпечним, але в літературі є кілька досліджень. У нашому дослідженні не було виявлено істотної різниці в частоті ремісії між жінками, які годували грудьми, і тими, хто не годував. Крім того, тривалість грудного

вигодовування не була пов'язана зі станом ремісії. Ці результати, що узгоджуються з літературними даними M. Lebbe et al. (2010) [133], підтверджують, що грудне вигодовування не є фактором ризику погіршення захворювання.

M. E. Domingue et al. (2014) [58] показали, що понад 40 % жінок з попереднім діагнозом пролактинома мають нормальний рівень ПРЛ без медикаментозного лікування протягом середнього періоду спостереження 22 міс після вагітності та лактації. Імовірність ремісії пов'язана з меншим початковим розміром аденоми і нормалізацією МРТ гіпофіза після вагітності. Тому не слід відмовлятися від грудного вигодовування цим пацієнткам.

B. A. Laway et al. (2021) [212] вказують, що індукована вагітністю ремісія гіперпролактинемії спостерігалася у 41,6 % осіб з пролактиномами. Більша тривалість лікування агоністами дофаміну до вагітності, невеликий розмір аденоми до вагітності та нижчий вихідний рівень ПРЛ асоціювалися з високою ймовірністю ремісії, хоча це не було статистично значущим.

Нами оцінений вплив застосування розробленої методики ведення гестаційного періоду на тлі вилікуваного безпліддя внаслідок ідіопатичної гіперпролактинемії на клінічні результати вагітності [147, 155].

Симптоми загрозливого викидня реєстрували у 10,81 % жінок групи ОГ і 38,89 % групи ПГ (ВШ 0,19 [0,06-0,66]). Ретрохоріальні гематоми у вагітних групи ОГ в першому триместрі зустрічалися у 5,41 % випадків проти 27,78 % у групі ПГ (ВШ 0,15 [0,03-0,74]).

Серед вагітних групи ОГ у першому триместрі викиднів не було, тоді як у групі ПГ вони відбулися у 22,22 % випадків ($p < 0,01$). Таким чином, у подальшому проводили спостереження за перебігом вагітності з 11-12 тижнів вагітності у 37 вагітних групи ОГ і у 28 вагітних групи ПГ.

Серед обстежених жінок групи ОГ гестаційний період не ускладнювався гестаційним діабетом, тоді як у групі ПГ він був зареєстрований у 17,86 % осіб ($p < 0,01$).

Дисфункція плаценти у групі ОГ відмічалася у 10,81 % жінок проти 50,00 % групи ПГ (ВШ 0,12 [0,03-0,43]).

У вагітних групи ПГ у 14,29 % випадків реєструвалося багатоводдя, тоді як у вагітних групи ОГ воно не відмічалася в жодному випадку ($p>0,05$).

Прееклампсія виникла лише у 7,17 % вагітних групи ПГ ($p>0,05$). Обидва випадки відбулися в групі жінок з первинним безпліддям і надмірною масою тіла.

За терміном вагітності на момент пологів групи ОГ ($(38,22\pm0,46)$ тижня), ПГ ($(38,57\pm0,0,35)$ тижня) були однорідними ($p>0,05$).

Характерною ознакою у групі ОГ було зниження кількості жінок з ПРПО порівняно з групою ПГ у 2,42 раза (16,22 % проти 39,29 %, ВШ 0,30 [0,09-0,95], $p<0,05$) за рахунок зменшення випадків ПДРПО у 3,96 раза (8,11 % проти 32,14 %, ВШ 0,19 [0,04-0,77], $p<0,03$). ТДРПО відбувся у 8,11 % жінок у групі ОГ і у 7,69 % осіб групи ПГ ($p>0,05$).

Передчасні пологи відбулися лише у 28,57 % жінок групи ПГ ($p>0,05$). Термінові пологи були у групі ОГ порівняно з групою ПГ частіше у 1,40 раза – 100 % проти 71,43 % ($p<0,01$)).

Не зареєстровано вірогідних відмінностей між досліджуваними групами за вагінальними пологами та розродженням шляхом кесарева розтину. Пологи через природні статеві шляхи зареєстровані у групі ОГ у 83,78 % осіб, у групі ПГ – у 64,29 % осіб ($p>0,05$), шляхом кесарева розтину – відповідно у 16,22 % і у 35,71 % ($p>0,05$).

Частота живонародження у групі ОГ (100 %) перевищувала аналогічний показник у групі ПГ (77,78 %) у 1,29 раза ($p<0,01$).

Досліджувані групи ОГ і ПГ не мали вірогідних відмінностей за масою посліду ($(397,50\pm16,35)$ г проти $(432,02\pm13,30)$ г), масою новонародженого ($(3\ 342\pm101)$ г проти $(3\ 207\pm112)$ г), оцінкою його по шкалі Апгар на 1-й хв ($(7,83\pm0,06)$ бала проти $(7,79\pm0,07)$ бала) і 5-й хв ($(8,17\pm0,07)$ бала проти $(8,04\pm0,06)$ бала), частотою народження дитини масою $< 2\ 500$ г (0,00 % проти 14,29 %) і $> 4\ 000$ г (10,81 % проти 7,14 %), частотою (86,49 % проти 75,00 %)

і середньою тривалістю грудного вигодовування ((63,53±6,38) тижня проти (64,00±5,47) тижня).

У кожної третьої обстеженої жінки групи порівняння під час вагітності відбувся ПРПО. Точний механізм взаємозв'язку підвищеного сироваткового ПРЛ з ПРПО невідомий. Але на сьогоднішній день встановлено, що оболонки плода є органом-мішенню для ПРЛ, оскільки вони експресують його рецептори. ПРЛ модулює вроджену імунну відповідь, яка розгортається плодовими оболонками під час патологічного запального процесу і сприяє толерантності між матір'ю та плодом протягом усієї вагітності, регулює ріст трофобласту та плацентарний метаболізм, осмотичний тиск у амніотичній порожнині та вроджену імунну відповідь плодової оболонки [221]. Децидуальний ПРЛ контролює обмін електролітів і модулює проникність плодових оболонок для підтримки належного об'єму амніотичної рідини. ПРЛ зменшує потік води від материнського відділу до внутрішньоутробного відділу плода, що дозволяє збільшити вміст іонів Na⁺ і Cl⁻ у амніотичній рідині. Клінічно низька експресія рецепторів до ПРЛ у плодових оболонках пов'язана з надмірним об'ємом амніотичної рідини в амніотичній порожнині, тобто багатоводдям. Отже, осмотичний дисбаланс призводить до більшого механічного навантаження на оболонки та підвищує ризик розриву плодової оболонки, що може змінити нормальний перебіг вагітності [17].

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало, що ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу за розробленою методикою має кращі акушерські та неонатальні наслідки. Розроблена методика ведення вагітності може рекомендуватися до застосування у широкій клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі приведено нове рішення актуального питання сучасної медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо зниження показників гестаційних, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з вилікуваним безпліддям, зумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу, на основі вивчення гормонпродукуючої функції плаценти, матковофетоплацентарного кровоплину, особливостей перебігу вагітності, пологів, стану новонароджених та розробки методики ведення вагітності.

1. Лікування агоністами дофаміну безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії, які у наступному у результаті терапії завагітніли, приводить до вірогідного зниження у сироватці крові рівня пролактину (з $91,14 \pm 5,07$ до $(13,54 \pm 0,32)$ нг/мл) та вільного тестостерону (з $6,35 \pm 0,07$ до $(5,50 \pm 0,09)$ нг/мл), підвищення вмісту фолікулостимулюючого (з $4,64 \pm 0,07$ до $(5,32 \pm 0,10)$ мМО/л) та лютеїнізуючого (з $5,00 \pm 0,08$ до $(5,50 \pm 0,09)$ мМО/л) гормонів, естрадіолу (з $26,15 \pm 0,79$ до $(71,68 \pm 1,42)$ пг/мл) та прогестерону (з $5,05 \pm 0,13$ до $(16,17 \pm 0,20)$ нг/мл). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок до лікування між рівнем пролактину та рівнями фолікулостимулюючого ($r = -0,47$, $p < 0,01$) і лютеїнізуючого гормонів ($r = -0,36$, $p < 0,01$), естрадіолу ($r = -0,37$, $p < 0,01$) та прогестерону ($r = -0,49$, $p < 0,01$). Безперервне лікування агоністами дофаміну безплідних жінок з синдромом гіперпролактинемії займає в середньому $(6,39 \pm 0,15)$ міс, термін нормалізації рівня пролактину – $(3,45 \pm 0,12)$ міс, встановлення регулярного менструального циклу – $(3,82 \pm 0,11)$ міс, овуляції – $(5,41 \pm 0,12)$ міс, а вагітність досягається в середньому через $(8,22 \pm 0,18)$ міс.

2. У обстежених вагітних з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії впродовж усього гестаційного періоду реєструються підвищені рівні пролактину та знижені рівні прогестерону, вміст людського плацентарного лактогену знижений у 11-12 і у 36-37 тижнів та підвищений у

18-20 тижнів, рівень некон'югованого естріолу більший у 11-12 і у 18-20 тижнів, менший – у 30-31 тиждень і 36-37 тижнів, що є підґрунтям для формування плацентарної дисфункції і розвитку плацентаасоційованих гестаційних та акушерських ускладнень, потребує своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів

3. Вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу характеризується аномальними змінами кровообігу у матковофетоплацентарній системі в динаміці гестації, а саме вірогідним підвищенням середнього пульсаційного індексу маткових артерій впродовж усієї вагітності, у другому та третьому триместрі – підвищенням пульсаційного індексу пуповинної артерії, зниженням пульсаційного індексу середньої мозкової артерії та церебро-плацентарного співвідношення на тлі відсутності вірогідних відмінностей з контролем пульсаційного індексу венозної протоки.

4. Вагітність у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії у першому триместрі супроводжується ознаками первинної плацентарної дисфункції з порушеннями диференціювання та васкуляризації ворсинчастого хоріону, недостатністю цитотрофобластичної інвазії, затримкою гестаційного ремоделювання спіральних артерій та незавершеною децидуалізацією ендометріальної стромы, що може приводити до ранніх втрат вагітності, а пізніше – до плацентаасоційованих захворювань вагітності.

5. Ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з мікропролактиномами приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 4,83 раза (6,90 % проти 33,33 %, ВШ 0,15 [0,03-0,81]), загрози переривання вагітності – у 4,83 раза (13,79 % проти 66,67 %, ВШ 0,08 [0,02-0,32]), викиднів – у 3,68 раза (10,34 % проти 38,10 %, ВШ 0,19 [0,04-0,83]), дисфункції плаценти – у 4,00 раза (15,38 % проти 61,54 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), зменшення кількості передчасних пологів у 4,67 раза (11,54 % проти 53,85 %, ВШ 0,11 [0,02-0,57]), збільшення числа термінових пологів у 1,92

раза (88,46 % проти 46,15 %, ВШ 8,94 [1,76-45,37]) та живонародження у 1,45 раза (89,66 % проти 61,90 %, ВШ 5.33 [1,21-23.54]).

6. Ведення вагітності за розробленою методикою у жінок з ідіопатичною гіперпролактинемією приводить до зменшення випадків ретрохоріальної гематоми у 5,13 раза (5,41 % проти 27,78 %, ВШ 0,15 [0,03-0,74]), загрози переривання вагітності – у 3,60 раза (10,81 % проти 38,89 %, ВШ 0,19 [0,06-0,66]), викиднів – 0,00 % проти 22,22 % ($p<0,01$), гестаційного цукрового діабету – 0,00 % проти 17,86 % ($p<0,01$), дисфункції плаценти – у 4,63 раза (10,81 % проти 50,00 %, ВШ 0,11 [0,02-0,53]), багатоводдя – 0,00 % проти 14,29 % ($p<0,01$), зменшення загальної кількості випадків передчасного розриву плідних оболонок у 2,42 раза (16,22 % проти 39,29 %, ВШ 0,30 [0,09-0,95]) та допологового передчасного розриву плідних оболонок у 3,96 раза (8,11 % проти 32,14 %, ВШ 0,19 [0,04-0,77]), передчасних пологів – 0,00 % проти 28,57 % ($p<0,01$), збільшення числа термінових пологів у 1,40 раза (100 % проти 71,43 %, $p<0,01$) та живонародження у 1,29 раза (100 % проти 77,78 %, $p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Жінкам з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу доцільно отримувати дидрогестерон по 10 мг двічі на добу до 20 тижнів вагітності, вітамінно-мінеральні комплекси для вагітних відповідно інструкціям до препаратів, проводити контроль рівнів пролактину в динаміці вагітності і при високих цифрах сироваткового пролактину вагітним призначати агоністи дофаміну до нормалізації рівнів пролактину, з 20-го по 36-й тиждень жінкам доцільний прийом препаратів мікронізованого прогестерону по 200 мг двічі на добу вагінально або по 100 мг тричі сублінгвально.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артьоменко В, Мніх Л, Домакова Н. Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного? Репродуктивне здоров'я жінки.2025];(6):37-45. doi:<https://repro-health.com.ua/article/view/289995>.
2. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of Endocrinopathies in Pregnancy: A Review of Current Evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Mar 4;16(5):781. doi: 10.3390/ijerph16050781.
3. Xu X, Yang A, Han Y, Wang W, Hao G, Cui N. The association between serum prolactin levels and live birth rates in non-PCOS patients: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2023 Nov 29;18(11):e0295071. doi: 10.1371/journal.pone.0295071.
4. Zhang L, Du Y, Zhou J, Li J, Shen H, Liu Y, Liu C, Qiao C. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 18;14:1215469. doi: 10.3389/fendo.2023.1215469.
5. Stefanoska I, Jovanović Krivokuća M, Vasilijić S, Čujić D, Vićovac L. Prolactin stimulates cell migration and invasion by human trophoblast in vitro. *Placenta*. 2013 Sep;34(9):775-83. doi: 10.1016/j.placenta.2013.06.305.
6. Olmos-Ortiz A, Déciga-García M, Preciado-Martínez E, Bermejo-Martínez L, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, et al. Prolactin decreases LPS-induced inflammatory cytokines by inhibiting TLR-4/NFκB signaling in the human placenta. *Mol Hum Reprod*. 2019 Oct 28;25(10):660-667. doi: 10.1093/molehr/gaz038.
7. Flores-Espinosa P, Méndez I, Irlles C, Olmos-Ortiz A, Helguera-Repetto C, Mancilla-Herrera I, et al. Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta. *Front Immunol*. 2023 Jun 9;14:1212736. doi: 10.3389/fimmu.2023.1212736.

8. Glezer A, Mendes Garmes H, Kasuki L, Martins M, Condé Lamparelli Elias P, Dos Santos Nunes Nogueira V, et al. Diagnosis of hyperprolactinemia in women: A Position Statement from the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (Febrasgo) and the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab.* 2024 Apr 5;68:e230502. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0502.
9. Faron-Górecka A, Latocha K, Pabian P, Kolasa M, Sobczyk-Krupiarz I, Dziedzicka-Wasylewska M. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 13;20(4):3257. doi: 10.3390/ijerph20043257.
10. Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 6;25(4):1976. doi: 10.3390/ijms25041976.
11. Iancu ME, Albu AI, Albu DN. Prolactin Relationship with Fertility and In Vitro Fertilization Outcomes-A Review of the Literature. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jan 13;16(1):122. doi: 10.3390/ph16010122.
12. Wyse BA, Fuchs Weizman N, Defer M, Montbriand J, Szaraz P, Librach C. The follicular fluid adipocytokine milieu could serve as a prediction tool for fertility treatment outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2021 Oct;43(4):738-746. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.07.001.
13. Prencipe N, Bona C, Cuboni D, Berton AM, Bioletto F, Varaldo E, et al. Prolactin-secreting tumors, dopamine agonists and pregnancy: a longitudinal experience of a tertiary neuroendocrine center. *Pituitary.* 2024 Jun;27(3):269-276. doi: 10.1007/s11102-024-01384-1.
14. Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: Extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol.* 2014 May;28(5):622-33. doi: 10.1210/me.2013-1349.
15. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira VDSN, et al. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024 Apr 25;46:e-FPS04. doi: 10.61622/rbgo/2024FPS04.

16. Тронько МД, Антипкин ЮГ, Камінський ВВ, Татарчук ТФ, Колеснік ОО, Смоланка І та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією Репродуктивна ендокринологія. – 2016 вересень; 4(30):8-18.<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.30.8-18>.
17. Núñez-Sánchez E, Flores-Espinosa MDP, Mancilla-Herrera I, González L, Cisneros J, Olmos-Ortiz A, et al. Prolactin modifies the in vitro LPS-induced chemotactic capabilities in human fetal membranes at the term of gestation. *Am J Reprod Immunol*. 2021 Aug;86(2):e13413. doi: 10.1111/aji.13413.
18. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Матеріали ІІ міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я". Вісник морської медицини. 2023; 2(99) (квітень-червень):222-223. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171419>.
19. Martínez-Alarcón O, García-López G, Guerra-Mora JR, Molina-Hernández A, Diaz-Martínez NE, Portillo W, et al. Prolactin from Pluripotency to Central Nervous System Development. *Neuroendocrinology*. 2022;112(3):201-214. doi: 10.1159/000516939.
20. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7(7):CD008883. doi: 10.1002/14651858.CD008883.pub2.
21. Duan Y, Liu X, Hou W, Deng M, Gao J, Zhou C, et al. No impact of treated hyperprolactinemia on cumulative live birth rate and perinatal outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jul;45(7):1236-1244. doi: 10.1111/jog.13957.
22. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441996/>

23. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System†. *Hum Reprod.* 2022 Sep 30;37(10):2446-2464. doi: 10.1093/humrep/deac180.
24. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):372-9. doi: 10.1210/jc.2012-3039.
25. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res.* 2016 Apr-Jun;6(2):79-83. doi: 10.4103/2229-516X.179024.
26. Gierach M, Bruska-Sikorska M, Rojek M, Junik R. Hyperprolactinemia and insulin resistance. *Endokrynol Pol.* 2022;73(6):959-967. doi: 10.5603/EP.a2022.0075.
27. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018 Dec;62:2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
28. Štelcl M, Vrublovský P, Machač Š. Prolactin and alteration of fertility. *Ceska Gynekol.* 2018 Winter;83(3):232-235. English. PMID: 30764625.
29. Varaldo E, Cuboni D, Prencipe N, Aversa LS, Sibilla M, Bioletto F, et al. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine.* 2024 May;84(2):670-676. doi: 10.1007/s12020-023-03678-z.
30. SalmanovAG, YuzkoOM, TofanBY, ArtyomenkoVV, KorniyenkoSM, RudVO, DyndarOA, et al. Factors associated with female infertility in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek.* 2024;77(4):790-799. doi: 10.36740/WLek202404127.
31. Souter I, Baltagi LM, Toth TL, Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a

population with infertility. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1159-62. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.017.

32. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med*. 2023 Jul 19;12(14):4768. doi: 10.3390/jcm12144768.

33. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2017 May 17;9:331-345. doi: 10.2147/IJWH.S100817.

34. Salmanov AG, Artyomenko VV, Shchedrov AO, Prishchepa AP, Korniyenko SM, Chubatyy AI, et al. Adverse pregnancy outcomes associated with endometriosis in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2024;77(6):1113-1121. doi: 10.36740/WLek202406101.

35. Manasova G, Shpatakowska G, Shpak I, Zhovtenko O, Stasii J, Kalnooka K. Features of gestational dominance in pregnant and recently pregnant women in conditions full-scale war in Ukraine: results of a population-based study. *Reproductive endocrinology*. 2025; 77: 19–30.<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.77.19-30>.

36. Keasley J, Blickwedel J, Quenby S. Adverse effects of exposure to armed conflict on pregnancy: a systematic review: *BMJ Global Health* 2017;2:e000377. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000377>.

37. Zahedroozegar MH, Shaygani F, Marzaleh MA. Pregnancy in Wartime: An Opportunity for Making Peace through Health. *Iran J Public Health*. 2023 Nov;52(11):2476-2477. doi: 10.18502/ijph.v52i11.14048.

38. Bouachba A, Gorincour G, Charlier P, Ville Y. Pregnancy in Times of War: What Are the Fallout? A Review. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(6):559-570. doi: 10.1159/000540508.

39. Culverwell D. Demographic disaster: Ukraine's biggest post-war threat [Internet]. *The KYIV Independent*. 2023 23 Oct. Available from: <https://kyivindependent.com/demographic-disaster-solving-ukraines-biggest-post-war-threat/>

40. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018 Dec 3;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
41. Sonino N, Navarrini C, Ruini C, Fallo F, Boscaro M, Fava GA. Life events in the pathogenesis of hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2004 Jul;151(1):61-5. doi: 10.1530/eje.0.1510061.
42. Ra L. *Comprehensive Gynecology.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2016. Hyperprolactinemia, galactorrhea, and pituitary adenomas: etiology, differential diagnosis, natural history, and management: 853–864.
43. Weber RF, Calogero AE. Prolactin stimulates rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone and pituitary adrenocorticotropin secretion in vitro. *Neuroendocrinology.* 1991 Sep;54(3):248-53. doi: 10.1159/000125882.
44. Kooy A, de Greef WJ, Vreeburg JT, Hackeng WH, Ooms MP, Lamberts SW, Weber RF. Evidence for the involvement of corticotropin-releasing factor in the inhibition of gonadotropin release induced by hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 1990 Mar;51(3):261-6. doi: 10.1159/000125348.
45. Jaroenporn S, Nagaoka K, Kasahara C, Ohta R, Watanabe G, Taya K. Physiological roles of prolactin in the adrenocortical response to acute restraint stress. *Endocr J.* 2007 Dec;54(5):703-11. doi: 10.1507/endocrj.k07-003.
46. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984 Oct;59(4):714-8. doi: 10.1210/jcem-59-4-714.
47. Glasow A, Breidert M, Haidan A, Anderegg U, Kelly PA, Bornstein SR. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Aug;81(8):3103-11. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768882.
48. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998 Jun;19(3):225-68. doi: 10.1210/edrv.19.3.0334.

49. Chang LL, Lo MJ, Kan SF, Huang WJ, Chen JJ, Kau MM, et al. Direct effects of prolactin on corticosterone release by zona fasciculata-reticularis cells from male rats. *J Cell Biochem.* 1999 Jun 15;73(4):563-72.
50. Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS, Leese GP. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr Connect.* 2017 Nov;6(8):580-588. doi: 10.1530/EC-17-0171.
51. Levine S, Muneyyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018 Dec 3;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
52. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Dec;19(12):722-740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
53. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):347-355. doi: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.
54. Kars M, Souverein PC, Herings RM, Romijn JA, Vandenbroucke JP, de Boer A, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Aug;94(8):2729-34. doi: 10.1210/jc.2009-0177.
55. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest.* 2008 May;31(5):436-44. doi: 10.1007/BF03346388.
56. Molitch ME. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008 Mar;37(1):151-71, xi. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.011.
57. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4268-75. doi: 10.1210/jc.2010-0537.

58. Domingue ME, Devuyst F, Alexopoulou O, Corvilain B, Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 May;80(5):642-8. doi: 10.1111/cen.12370.
59. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
60. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 2018 Aug 17;9:1091. doi: 10.3389/fphys.2018.01091.
61. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я". Вісник морської медицини. 2023; 2(99) (квітень-червень):222-223. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171419>.
62. Rassie KL, Giri R, Melder A, Joham A, Mousa A, Teede HJ. Lactogenic hormones in relation to maternal metabolic health in pregnancy and postpartum: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. 2022 Feb 21;12(2):e055257. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055257.
63. Жукова ЭВ, Мельниченко ГВ, Романцова ТИ, Дзеранова ЛК. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. *Вестникрепродуктивногоздоровья*. 2009 март:20-25.
64. Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Apr 25;56(5):838-842. doi: 10.1515/cclm-2017-0644.
65. Legorreta-Haquet MV, Santana-Sánchez P, Chávez-Sánchez L, Chávez-Rueda AK. The effect of prolactin on immune cell subsets involved in SLE

pathogenesis. *Front Immunol.* 2022 Oct 28;13:1016427. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016427.

66. Flores-Espinosa P, Vega-Sánchez R, Mancilla-Herrera I, Bermejo-Martínez L, Preciado-Martínez E, Olmos-Ortiz A, et al. Prolactin selectively inhibits the LPS-induced chemokine secretion of human foetal membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Dec;33(24):4083-4089. doi: 10.1080/14767058.2019.1596255.

67. Flores-Espinosa P, Olmos-Ortíz A, Granados-Cepeda M, Quesada-Reyna B, Vega-Sánchez R, Velázquez P, et al. Prolactin Protects the Structural Integrity of Human Fetal Membranes by Downregulating Inflammation-induced Secretion of Matrix Metalloproteinases. *Immunol Invest.* 2022 Jul;51(5):1313-1329. doi: 10.1080/08820139.2021.1936012.

68. Williams A, Hossack DJ, Thompson N, Sim YE, Wilson C, Schuch V, et al. Elevated levels of exogenous prolactin promote inflammation at the maternal-fetal interface via the JAK2/STAT5B signaling axis. *Front Immunol.* 2024 Dec 23;15:1496610. doi: 10.3389/fimmu.2024.1496610.

69. Garzia E, Clauser R, Persani L, Borgato S, Bulfamante G, Avagliano L, et al. Prolactin and proinflammatory cytokine expression at the fetomaternal interface in first trimester miscarriage. *Fertil Steril.* 2013 Jul;100(1):108-15.e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.053.

70. Garzia E, Borgato S, Cozzi V, Doi P, Bulfamante G, Persani L, et al. Lack of expression of endometrial prolactin in early implantation failure: a pilot study. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1911-6. doi: 10.1093/humrep/deh350.

71. Luciano AA, Varner MW. Decidual, amniotic fluid, maternal and fetal prolactin in normal and abnormal pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1984 Mar;63(3):384-8.

72. Leños-Miranda A, Márquez-Acosta J, Cárdenas-Mondragón GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leños R, Bermejo-Huerta S, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse

pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2492-9. doi: 10.1210/jc.2008-0305.

73. Masumoto A, Masuyama H, Takamoto N, Akahori Y, Hiramatsu Y. Expression of antiangiogenic prolactin fragments in the placentas of women with pregnancy induced hypertension. *Acta Med Okayama.* 2010 Aug;64(4):249-55. doi: 10.18926/AMO/40133.

74. Perimenis P, Bouckennooghe T, Delplanque J, Moitrot E, Eury E, Lobbens S, et al. Placental antiangiogenic prolactin fragments are increased in human and rat maternal diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1842(9):1783-93. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.06.026.

75. Li M, Song Y, Rawal S, Hinkle SN, Zhu Y, Tekola-Ayele F, et al. Plasma Prolactin and Progesterone Levels and the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective and Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Feb 27;11:83. doi: 10.3389/fendo.2020.00083.

76. Simpson S, Smith L, Bowe J. Placental peptides regulating islet adaptation to pregnancy: clinical potential in gestational diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Dec;43:59-65. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.004.

77. Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ, Sacks DA. Resolving the Gestational Diabetes Diagnosis Conundrum: The Need for a Randomized Controlled Trial of Treatment. *Diabetes Care.* 2021 Apr;44(4):858-864. doi: 10.2337/dc20-2941.

78. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.

79. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, Minaguchi H. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):246-52. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00164-2.

80. Bussen S, Sütterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 1999 Jan;14(1):18-20. doi: 10.1093/humrep/14.1.18.
81. Palomba S, Daolio J. Pregnancy Endocrinology. In: Huhtaniemi I, Martini L, eds. *Encyclopedia of endocrine diseases*. Second ed. Oxford: Academic Press, 2018: 408-17.
82. Garay SM, Sumption LA, John RM. Prenatal health behaviours as predictors of human placental lactogen levels. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 9;13:946539. doi: 10.3389/fendo.2022.946539.
83. Georgescu T, Swart JM, Grattan DR, Brown RSE. The Prolactin Family of Hormones as Regulators of Maternal Mood and Behavior. *Front Glob Womens Health.* 2021 Dec 1;2:767467. doi: 10.3389/fgwh.2021.767467.
84. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ożegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Apr 16;9(4):1142. doi: 10.3390/jcm9041142.
85. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP, Boots LR, Hoffman HJ. Maternal serum concentrations of human placental lactogen, estradiol and pregnancy specific beta 1-glycoprotein and fetal growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:56-8.
86. Markestad T, Bergsjø P, Aakvaag A, Lie RT, Jacobsen G, Hoffman HJ, et al. Prediction of fetal growth based on maternal serum concentrations of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen and estriol. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:50-5.
87. Dutton PJ, Warrander LK, Roberts SA, Bernatavicius G, Byrd LM, Gaze D, et al. Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements--a prospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(7):e39784. doi: 10.1371/journal.pone.0039784.

88. Christin-Maître S, Delemer B, Touraine P, Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007 Jun;68(2-3):106-12. doi: 10.1016/j.ando.2007.03.008.
89. Hur J, Cho EH, Baek KH, Lee KJ. Prediction of Gestational Diabetes Mellitus by Unconjugated Estriol Levels in Maternal Serum. *Int J Med Sci*. 2017 Feb 7;14(2):123-127. doi: 10.7150/ijms.17321.
90. Baron-Cohen S, Tsompanidis A, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah M, et al. Foetal oestrogens and autism. *Mol Psychiatry*. 2020 Nov;25(11):2970-2978. doi: 10.1038/s41380-019-0454-9.
91. Лісова К, Каліновська І, Токар П. Зміни гормонального статусу у вагітних з не виношуванням у ранні терміни гестації. *Neonatology*. 2020;10(4(38)):35-40. Доступний у: <https://neonatology.bsmu.edu.ua/article/view/225457>.
92. Diaz MC, Seilicovich A, Duvilanski BH, Siseles N, Lasaga M, Debeljuk L. Estriol affects prolactin and LH secretion in rats. *J Endocrinol Invest*. 1989 Jan;12(1):1-7. doi: 10.1007/BF03349902.
93. Zhuk S, Us I. Use of progestagens to preserve pregnancy: modern approaches: Literature review. *Reproductive endocrinology*. 2023 Sep;29;(69):36-40. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.36-40>. Available from: <https://reproduct-endo.com/article/view/290227>.
94. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 20;23(14):7989. doi: 10.3390/ijms23147989.
95. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Nov;94 Suppl 161:8-16. doi: 10.1111/aogs.12771.
96. Schneider MA, Davies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril*. 1993 May;59(5):1059-64. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55928-7.

97. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jul 1;27(1):35-48. doi: 10.1515/hmbci-2016-0038.
98. Zakar T, Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):972-3. doi: 10.1056/NEJMcibr1100071.
99. Walch KT, Huber JC. Progesterone for recurrent miscarriage: truth and deceptions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008 Apr;22(2):375-89. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.08.009.
100. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 1978 Feb;33(2):69-81. doi: 10.1097/00006254-197802000-00001.
101. Peyron R, Aubény E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, et al. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med.* 1993 May 27;328(21):1509-13. doi: 10.1056/NEJM199305273282101.
102. Pařízek A, Koucký M, Dušková M. Progesterone, inflammation and preterm labor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jan;139:159-65. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.02.008.
103. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jan;68(1):66-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03000.x.
104. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848.
105. Ricci G, Giolo E, Nucera G, Pozzobon C, De Seta F, Guaschino S. Pregnancy in hyperprolactinemic infertile women treated with vaginal bromocriptine: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51(4):266-70. doi: 10.1159/000058062.

106. Singh U, Solanki V, Mehrotra S, Natsu SM, Chauhan S, Sharma R. Study of prolactin in cervicovaginal secretion in women with preterm labor and normal pregnancy. *J South Asian Fed Obstetrics Gynaecol.* 2020;12:34–7. doi: 10.5005/jp-journals-10006-1758.
107. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3467-8. doi: 10.1172/jci64455.
108. Ando N, Gorai I, Hirabuki T, Onose R, Hirahara F, Minaguchi H. [Prolactin disorders in patients with habitual abortion]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1992 Jun;44(6):650-6. Japanese.
109. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. *Pituitary.* 2010 Dec;13(4):345-50. doi: 10.1007/s11102-010-0243-6.
110. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2672-9. doi: 10.1210/jc.2009-2605.
111. Arredondo F, Noble LS. Endocrinology of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2006 Feb;24(1):33-9. doi: 10.1055/s-2006-931799.
112. Crosignani PG. Management of hyperprolactinemic infertility. *Middle East Fertility Society Journal.* 2012; 17:63–69. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2012.04.003>.
113. Ларина АА, Григорян ОР, Андреева ЕН, Дзеранова ЛК. Гиперпролактинемия и беременность (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2013;19(3):13-17.
114. Huang W, Molitch ME. Pituitary Tumors in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):569-581. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.004.
115. Almalki MH, Alzahrani S, Alshahrani F, Alsherbeni S, Almoharib O, Aljohani N, et al. Managing Prolactinomas during Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 May 26;6:85. doi: 10.3389/fendo.2015.00085.

116. Luger A, Broersen LHA, Biermasz NR, Biller BMK, Buchfelder M, Chanson P, et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 23;185(3):G1-G33. doi: 10.1530/EJE-21-0462.
117. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med*. 1999 Dec;44(12 Suppl):1121-6.
118. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, et al. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979 Jan;48(1):9-12.
119. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res*. 1985;22(3):239-46. doi: 10.1159/000180100.
120. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun;77(2):128-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.001.
121. Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertil Steril*. 1984 Jun;41(6):793-805. doi: 10.1016/s0015-0282(16)47888-x.
122. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*. 1987 Sep 1;65(17):823-7. doi: 10.1007/BF01727477. 54
123. Araujo B, Belo S, Carvalho D. Pregnancy and Tumor Outcomes in Women with Prolactinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Nov;125(10):642-648. doi: 10.1055/s-0043-112861.
124. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020 Apr;23(2):120-128. doi: 10.1007/s11102-019-01008-z.
125. Rastogi A, Bhadada SK, Bhansali A. Pregnancy and tumor outcomes in infertile women with macroprolactinoma on cabergoline therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Apr;33(4):270-273. doi: 10.1080/09513590.2016.1254177.

126. Lambert K, Williamson C. Review of Presentation, Diagnosis and Management of Pituitary Tumours in Pregnancy. *Obstet Med.* 2013 Mar;6(1):13-19. doi: 10.1258/OM.2012.120022.
127. Bajwa SK, Bajwa SJ, Mohan P, Singh A. Management of prolactinoma with cabergoline treatment in a pregnant woman during her entire pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Sep;15 Suppl 3(Suppl3):S267-70. doi: 10.4103/2230-8210.84883.
128. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol.* 1996 Jul-Aug;10(4):333-7. doi: 10.1016/0890-6238(96)00063-9.
129. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 Jun 24;320(7251):1708-12. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
130. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;25(6):885-96. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.011.
131. O'Sullivan SM, Farrant MT, Ogilvie CM, Gunn AJ, Milsom SR. An observational study of pregnancy and post-partum outcomes in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020 Jun;60(3):405-411. doi: 10.1111/ajo.13070.
132. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2023-33. doi: 10.1056/NEJMoa022657.
133. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Aug;73(2):236-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03808.x.
134. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res.* 2015 Nov 19;8:77. doi: 10.1186/s13048-015-0205-8.

135. Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. *Int J Reprod Biomed*. 2020 Dec 21;18(12):1039-1048. doi: 10.18502/ijrm.v18i12.8025.
136. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Dec;28(12):983-90. doi: 10.3109/09513590.2012.702875.
137. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):422-30. doi: 10.3109/09513590.2015.1006618.
138. Bashiri A, Galperin G, Zeadna A, Baumfeld Y, Wainstock T. Increased Live Birth Rate with Dydrogesterone among Patients with Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Other Treatments. *J Clin Med*. 2023 Mar 2;12(5):1967. doi: 10.3390/jcm12051967.
139. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. RETRACTED: Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-1363.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251. Epub 2014 Sep 17. Retraction in: *Fertil Steril*. 2023 Mar;119(3):518. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.001.
140. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97-106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.
141. Dante G, Vaccaro V, Facchinetti F. Use of progestagens during early pregnancy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(1):66-71.
142. Shehata H, Elfituri A, Doumouchtsis SK, Zini ME, Ali A, Jan H, Ganapathy R, Divakar H, Hod M. FIGO Good Practice Recommendations on the use of progesterone in the management of recurrent first-trimester miscarriage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Apr;161 Suppl 1:3-16. doi: 10.1002/ijgo.14717.
143. Дзеранова ЛК, Быканова НС, Пигарова ЕА. Гиперпролактинемия

и беременность: основные достижения и нерешённые вопросы. Вестник репродуктивного здоровья. 2011;2, февраль:2-11.

144. Пирогова ВІ. Репродуктивні порушення та пролактин: терапевтичні підходи акушера-гінеколога. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2024;1(153):2327. Доступний: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2024/1%28153%29/pages-23-27/reproduktivni-porushennya-ta-prolaktin-terapevtichni-pidhodi-akushera-ginekologa>

145. Красовська ОВ, Лакатош ВП, Слободяник ОЯ, Антонюк МІ, Лакатош ПВ. Особливості деяких гемодинамічних показників за даними доплерометрії у вагітних з єдиною пупковою артерією плода. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2018;2(42): 81-85. doi: [10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.173207](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.173207).

146. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофізу. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>.

147. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI [10.11603/24116-4944.2024.1.14750](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.1.14750).

148. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Apr;33(2):101290. doi: [10.1016/j.beem.2019.101290](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101290).

149. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983>.

150. Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2025.78.61768><https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/61768><https://zenodo.org/records/15565937>

151. Мартиновська ОВ. Стан фетоплацентарного кровотоку у вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2-3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022: 100-111. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/11383/TEZY2022.pdf?sequence=1>.

152. Заставний І. І. Морфофункціональні особливості та роль глікому ворсинок хоріона ембріонів людини, завмерлих внаслідок спорадичного та звичного невиношування вагітності: автореф. дис... кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.03.09 - гістологія, цитологія, ембріологія; ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України. Івано-Франківськ, 2018. 21 с.

153. Khorami-Sarvestani S, Vanaki N, Shojaeian S, Zarnani K, Stensballe A, Jeddi-Tehrani M, et al. Placenta: an old organ with new functions. *Front Immunol*. 2024 Apr 19;15:1385762. doi: 10.3389/fimmu.2024.1385762.

154. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Морфологічна характеристика абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024;2(76):78-87. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>.

155. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.

156. Dehghan E, Namiranian N, Ghadiri-Anari A, Kazem Razavi Ratki S, Azizi R. Evaluation of hyperprolactinemia risk factors in infertile women referred to Yazd Infertility Center: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022 Jan 12;19(12):1085-1090. doi: 10.18502/ijrm.v19i12.10059.
157. Bonert V. Do nothing but observe microprolactinomas: when and how to replace sex hormones? *Pituitary*. 2020 Jun;23(3):307-313. doi: 10.1007/s11102-020-01039-x.
158. Mukhammedaminova D, Sadrieva S, Nasirova Kh. The effect of hyperprolactinemia on the hormonal profile of women with recurrent miscarriage. *Endocrine Abstracts*. 2024 May; 99: EP874. DOI: [10.1530/endoabs.99.EP874](https://doi.org/10.1530/endoabs.99.EP874).
159. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine*. 2014 Sep;47(1):64-9. doi: 10.1007/s12020-014-0334-7.
160. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Jul;6(3):168-75. doi: 10.4103/0974-1208.121400.
161. Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. 2022 Jan 5. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000—. PMID: 25905218.
162. Casanueva FF, Molitch ME, Schelechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guías de la Pituitary Society para el diagnóstico y tratamiento de los prolactinomas. *Endocrinol Nutr*. 2007;54(8):438.e1-438.e10. doi: 10.1016/S1575-0922(07)71478-X.
163. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904-9. doi: 10.1056/NEJM199410063311403.
164. Bendarska-Czerwińska A, Zmarzły N, Morawiec E, Panfil A, Bryś K, Czarniecka J, et al. Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:970439. doi: 10.3389/fendo.2022.970439.

165. Бабаєва АХ, Рзакулієва ЛМ. Динаміка плацентарних гормонів у вагітних із середньотяжким і тяжким ступенем прееклампсії. ВІСНИК Українська медична стоматологічна академія. 2018; 18; 3(63): 25-29.
166. Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 13;22(20):11039. doi: 10.3390/ijms222011039.
167. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni MP, Szekeres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Sep;58(3):268-79. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00512.x.
168. Motomura K, Miller D, Galaz J, Liu TN, Romero R, Gomez-Lopez N. The effects of progesterone on immune cellular function at the maternal-fetal interface and in maternal circulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2023 May;229:106254. doi: 10.1016/j.jsbmb.2023.106254.
169. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol*. 2021 Jul 28;12:717808. doi: 10.3389/fimmu.2021.717808.
170. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, Martínez De La Escalera G. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev*. 2009 Oct;89(4):1177-215. doi: 10.1152/physrev.00024.2009.
171. MonkC, Lugo-CandelasC, TrumpffC. PrenatalDevelopmentalOriginsofFuturePsychopathology:MechanismsandPathways . *Annu Rev Clin Psychol*. 2019 May 7;15:317-344. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095539.
172. Ohgiya Y, Nobusawa H, Seino N, Miyagami O, Yagi N, Hiroto S, et al. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15(2):212-9. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0051.
173. Pintican D, Poienar AA, Strilciuc S, Mihiu D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Jul;58(4):454-459. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.004.

174. Baschat AA, Harman CR, Gembruch U. Haematological consequences of placental insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Jan;89(1):F94. doi: 10.1136/fn.89.1.F94.
175. Harman CR, Baschat AA. Comprehensive assessment of fetal wellbeing: which Doppler tests should be performed? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Apr;15(2):147-57. doi: 10.1097/00001703-200304000-00010.
176. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG.* 2004 Oct;111(10):1031-41. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x.
177. Yousuf S, Ahmad A, Qadir S, Gul S, Tali SH, Shaheen F, et al. Utility of Placental Laterality and Uterine Artery Doppler Abnormalities for Prediction of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2016 Oct;66(Suppl 1):212-6. doi: 10.1007/s13224-015-0837-z.
178. Seyam YS, Al-Mahmeid MS, Al-Tamimi HK. Umbilical artery Doppler flow velocimetry in intrauterine growth restriction and its relation to perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 May;77(2):131-7. doi: 10.1016/s0020-7292(02)00027-9.
179. Tykocki NR, Boerman EM, Jackson WF. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol.* 2017 Mar 16;7(2):485-581. doi: 10.1002/cphy.c160011.
180. Eckman DM, Gupta R, Rosenfeld CR, Morgan TM, Charles SM, Mertz H, et al. Pregnancy increases myometrial artery myogenic tone via NOS- or COX-independent mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Aug 15;303(4):R368-75. doi: 10.1152/ajpregu.00490.2011.
181. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 11;22(16):8622. doi: 10.3390/ijms22168622.
182. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. *J R Soc Interface.* 2011 Oct 7;8(63):1379-85. doi: 10.1098/rsif.2011.0177.

183. Kublickiene KR, Lindblom B, Krüger K, Nisell H. Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated nitric oxide release in uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):160-6. doi: 10.1067/mob.2000.105820.
184. Arenas GA, Lorca RA. Effects of hypoxia on uteroplacental and fetoplacental vascular function during pregnancy. *Front Physiol.* 2024 Dec 18;15:1490154. doi: 10.3389/fphys.2024.1490154.
185. Creeth HDJ, John RM. The placental programming hypothesis: Placental endocrine insufficiency and the co-occurrence of low birth weight and maternal mood disorders. *Placenta.* 2020 Sep 1;98:52-59. doi: 10.1016/j.placenta.2020.03.011.
186. Meli R, Raso GM, Bentivoglio C, Nuzzo I, Galdiero M, Di Carlo R. Recombinant human prolactin induces protection against *Salmonella typhimurium* infection in the mouse: role of nitric oxide. *Immunopharmacology.* 1996 Aug;34(1):1-7. doi: 10.1016/0162-3109(95)00052-6.
187. Bolander FF Jr. Prolactin activation of mammary nitric oxide synthase: molecular mechanisms. *J Mol Endocrinol.* 2002 Feb;28(1):45-51. doi: 10.1677/jme.0.0280045.
188. Abdelmagid SA, Too CK. Prolactin and estrogen up-regulate carboxypeptidase-d to promote nitric oxide production and survival of mcf-7 breast cancer cells. *Endocrinology.* 2008 Oct;149(10):4821-8. doi: 10.1210/en.2008-0145.
189. Thomas LN, Morehouse TJ, Too CK. Testosterone and prolactin increase carboxypeptidase-D and nitric oxide levels to promote survival of prostate cancer cells. *Prostate.* 2012 Mar;72(4):450-60. doi: 10.1002/pros.21446.
190. Gonzalez C, Rosas-Hernandez H, Jurado-Manzano B, Ramirez-Lee MA, Salazar-Garcia S, Martinez-Cuevas PP, et al. The prolactin family hormones regulate vascular tone through NO and prostacyclin production in isolated rat aortic rings. *Acta Pharmacol Sin.* 2015 May;36(5):572-86. doi: 10.1038/aps.2014.159.
191. Macotella Y, Aguilar MB, Guzmán-Morales J, Rivera JC, Zermeño C, López-Barrera F, et al. Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an

antiangiogenic 16 kDa prolactin. *J Cell Sci.* 2006 May 1;119(Pt 9):1790-800. doi: 10.1242/jcs.02887.

192. Struman I, Bentzien F, Lee H, Mainfroid V, D'Angelo G, Goffin V, et al. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999 Feb 16;96(4):1246-51. doi: 10.1073/pnas.96.4.1246.

193. Gonzalez C, Corbacho AM, Eiserich JP, Garcia C, Lopez-Barrera F, Morales-Tlalpan V, et al. 16K-prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endothelium-dependent vasorelaxation. *Endocrinology.* 2004 Dec;145(12):5714-22. doi: 10.1210/en.2004-0647.

194. García C, Aranda J, Arnold E, Thébault S, Macotela Y, López-Casillas F, et al. Vasoinhibins prevent retinal vasopermeability associated with diabetic retinopathy in rats via protein phosphatase 2A-dependent eNOS inactivation. *J Clin Invest.* 2008 Jun;118(6):2291-300. doi: 10.1172/JCI34508.

195. González C, Parra A, Ramírez-Peredo J, García C, Rivera JC, Macotela Y, et al. Elevated vasoinhibins may contribute to endothelial cell dysfunction and low birth weight in preeclampsia. *Lab Invest.* 2007 Oct;87(10):1009-17. doi: 10.1038/labinvest.3700662.

196. Chang AS, Grant R, Tomita H, Kim HS, Smithies O, Kakoki M. Prolactin alters blood pressure by modulating the activity of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Nov 1;113(44):12538-12543. doi: 10.1073/pnas.1615051113.

197. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Oct;205:146-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.

198. Kar M, Ghosh D, Sengupta J. Histochemical and morphological examination of proliferation and apoptosis in human first trimester villous

trophoblast. Hum Reprod. 2007 Nov;22(11):2814-23. doi: 10.1093/humrep/dem284.

199. Hemberger M, Hanna CW, Dean W. Mechanisms of early placental development in mouse and humans. Nat Rev Genet. 2020 Jan;21(1):27-43. doi: 10.1038/s41576-019-0169-4.

200. Io S, Kondoh E, Chigusa Y, Kawasaki K, Mandai M, Yamada AS. New era of trophoblast research: integrating morphological and molecular approaches. Hum Reprod Update. 2020 Sep 1;26(5):611-633. doi: 10.1093/humupd/dmaa020.

201. Horii M, Touma O, Bui T, Parast MM. Modeling human trophoblast, the placental epithelium at the maternal fetal interface. Reproduction. 2020 Jul;160(1):R1-R11. doi: 10.1530/REP-19-0428.

202. Huang L, Tu Z, Wei L, Sun W, Wang Y, Bi S, et al. Generating Functional Multicellular Organoids from Human Placenta Villi. Adv Sci (Weinh). 2023 Sep;10(26):e2301565. doi: 10.1002/adv.202301565.

203. ManasovaGS, StasiiYaO, SytnikovaVO. До питання про гістопатологічні патерни плаценти у жінок, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності: cross-sectional study. Одеський медичний журнал. 2024; 2:24-29. doi:<https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-4>.

204. ManasovaGS, StasyYA, KaminskyVV, GladchukIZ, NitochkoEA. Histological and immunohistochemical features of the placenta associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Wiad Lek. 2024;77(7):1434-1455. doi: 10.36740/WLek202407120. PMID: 39241144.

205. Shchurko D, Shchurko M, Rozhkovska N, Posokhova S, Sytnikova V. Assessment of the fetoplacental complex and hemostasis system status in perinatal care of pregnant women with fetal congenital malformations. RE [Internet]. 2022May27 [cited 2025Jun.21];(63-64):53-8. Available from: <https://reproduct-endo.com/article/view/259271>.

206. Бойчук А, Якимчук Ю, Орел Ю. Особливості структури плаценти при затримці росту плода на тлі дисфункції плаценти. Неонатологія, хірургія

та перинатальна медицина. 2025;15(1(55):100-6.<https://doi.org/10.24061/2413-4260.XV.1.55.2025.16>.

207. Lin Q, Cao J, Yu J, Zhu Y, Shen Y, Wang S, et al. YAP-mediated trophoblast dysfunction: the common pathway underlying pregnancy complications. *Cell Commun Signal*. 2023 Dec 14;21(1):353. doi: 10.1186/s12964-023-01371-2.

208. Mendes S, Timóteo-Ferreira F, Almeida H, Silva E. New Insights into the Process of Placentation and the Role of Oxidative Uterine Microenvironment. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 25;2019:9174521. doi: 10.1155/2019/9174521.

209. Basak S, Varma S, Duttaroy AK. Modulation of fetoplacental growth, development and reproductive function by endocrine disrupters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 3;14:1215353. doi: 10.3389/fendo.2023.1215353.

210. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary*. 2020 Feb;23(1):65-69. doi: 10.1007/s11102-019-01010-5.

211. Sant' Anna BG, Musolino NRC, Gadelha MR, Marques C, Castro M, Elias PCL, et al. Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary*. 2020 Apr;23(2):120-128. doi: 10.1007/s11102-019-01008-z.

212. Laway BA, Baba MS, Bansiwai SK, Choh NA. Prolactinoma Outcome After Pregnancy and Lactation: A Cohort Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021 Nov-Dec;25(6):559-562. doi: 10.4103/ijem.ijem_372_21.

213. Santos AC, Yela DA, Nakamura RM, Ribas BC, Silva PHRE, Mota B, et al. Does hyperprolactinemia treatment affect pregnancy and perinatal outcomes? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024 Nov 11;70(10):e20240634. doi: 10.1590/1806-9282.20240634.

214. Cattaruzza MS, Spinelli A. Aborto spontaneo in Italia: differenze sociali e tendenze temporali [Spontaneous abortion in Italy: social differences and temporal trends]. *Epidemiol Prev*. 2000 Jul-Aug;24(4):166-71.[In Italian].

215. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol*. 2002 Nov-Dec;16(6):791-3. doi: 10.1016/s0890-6238(02)00055-2.
216. Посохова СП, Широка АД. Нейророзвиток дітей із затримкою росту плода у жінок з гіпертензивними розладами Reproductive health of woman. 2024; 3 (74):28-32. DOI: [10.30841/2708-8731.3.2024.306397](https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2024.306397).
217. Diepeveen FB, De Kroon ML, Dusseldorp E, Snik AF. Among perinatal factors, only the Apgar score is associated with specific language impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2013 Jul;55(7):631-5. doi: 10.1111/dmcn.12133.
218. Huda MS, Athauda NB, Teh MM, Carroll PV, Powrie JK. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Apr;72(4):507-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03657.x.
219. Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K. Influence of pregnancies on prolactinomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Jul;100(3):337-46. doi: 10.1530/acta.0.1000337.
220. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND, Lambourne J. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Sep;45(3):299-303. doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.00824.x.
221. Flores-Espinosa P, Preciado-Martínez E, Mejía-Salvador A, Sedano-González G, Bermejo-Martínez L, Parra-Covarrubias A, et al. Selective immunomodulatory effect of prolactin upon pro-inflammatory response in human fetal membranes. *J Reprod Immunol*. 2017 Sep;123:58-64. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.004.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750.
2. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983>.
3. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Морфологічна характеристика абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;2(76):78-87. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12510124>.
4. Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофіза. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>.
5. Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. Journal of Education, Health and Sport. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2025.78.61768><https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/61768><https://zenodo.org/records/15565937>
6. Мартиновська ОВ. Стан фетоплацентарного кровотоку у вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих

вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда. Одеса, 2-3 червня 2022 року : тези доп. Одеса : ОНМедУ, 2022: 100-111. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/11383/TEZY2022.pdf?sequence=1>.

7. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок з вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії. Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я". Вісник морської медицини. 2023; 2(99) (квітень-червень):222-223. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171419>.

8. Мартиновська ОВ, Носенко ОМ. Перебіг вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Матеріали науково-практичної конференції «Читання імені професора Олександра Зелінського: від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини». Вісник морської медицини. 2024;2(103):234. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688548>.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на наступних наукових форумах:

- Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження К. Барнарда «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2-3 червня 2022 р.) – тези;
- Ювілейна конференція, присвячена 120-річчю кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ (Одеса, 9-10 вересня 2022 р.) – усна доповідь, тези;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 6-7 квітня 2023 р.) – усна доповідь;
- II міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі "4П" концепції системи охорони здоров'я" (Одеса, 28-29 квітня 2023 р.) – тези;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Осінні фахові читання імені проф. А. Ю. Франчука» (Тернопіль, 24-25 листопада 2023 р.) – усна доповідь;
- III міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві і гінекології до персоналізованої медицини" (Одеса, 10-11 травня 2024 р.) – усна доповідь, тези;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок” (Київ, 25 квітня 2024 р.) – усна доповідь;

— Науково-практична конференція «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 4-5 квітня 2025 р.) – усна доповідь.

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

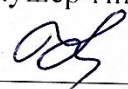
ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
ТОВ «Профільна лікарня
«Аірмед»» м. Одеси
Е.Н. Товмасян
« » травня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Мартиновська Ольга Василівна.
3. Джерело інформації: Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Профільна лікарня «Аірмед»», м. Одеса, з липня 2024 по травень 2025 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів, дисфункції плаценти, передчасних пологів у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії є ефективною і може бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальнай за впровадження – лікар акушер-гінеколог, професор,
д.мед.н.


О.М. Носенко
(посада, підпис)



АКТ про вродження в практичну охорону здоров'я матеріалів наукових досліджень

1. Найменування пропозицій для впровадження: **Ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією**
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Одеський національний медичний університет, 65023, м. Одеса, вул. Пастера 9, кафедра акушерства та гінекології, Мартиновська О.В.
3. Джерела інформації: НОСЕНКО. О. М.; МАРТИНОВСЬКА. О. В. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогену, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу. *Вісник МОРСЬКОЇ Медицини*, 60. ,2024 р. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983>, МАРТИНОВСЬКА О. В.; НОСЕНКО О. М. Перебіг вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу. 2024 р.. *Вісник МОРСЬКОЇ Медицини*. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12687983>
4. Ким і коли впроваджено: жіноча консультація КНП «Козівська ЦРЛ КСР»
5. Строки впровадження: з червня 2024 по червень 2025 року
6. Форми впровадження: диференційована методика курації пацієнток з безпліддям обумовленим гіперпролактинемією
7. Ефективність впровадження: підвищена ефективність у лікуванні пацієнток з безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією
8. Зауваження, додатки: відсутні, пропонується для впровадження в роботу жіночої консультації КНП «Козівська ЦРЛ КСР»

Зав ж/к



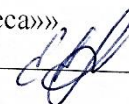
ЗАТВЕРДЖУЮ
 Медичний директор
 ТОВ «Клініка репродуктивної медицини
 «Надія Одеса»» м. Одеси
 Д. А. Кошик
 30 квітня 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Мартиновська Ольга Василівна.
3. Джерело інформації: Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»», м. Одеса, з липня 2024 по квітень 2025 р.
5. Результати впровадження: застосована профілактично-лікувальна методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів, дисфункції плаценти, передчасних пологів у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена профілактично-лікувальна методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії. бути використаною у широкій клінічній практиці.

Відповідальнай за впровадження - завідувачка жіночої консультації ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»»

 Амбросійчук О. В.
 (посада, підпис)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

«Центру перинатальної допомоги

«Міської клінічної лікарні №10»

Одеської міської ради

д.мед.н. Т. Я. Москаленко

«5» травня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Мартиновська Ольга Василівна.
3. Джерело інформації: Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62. DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14750.
4. Місце та термін впровадження: Центр перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, з липня 2024 по травень 2025 р.
5. Результати впровадження: впроваджена методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу.
6. Ефективність впровадження: зниження кількості ускладнень вагітності, у тому числі загрози переривання вагітності, ретрохоріальних гематом, викиднів, дисфункції плаценти, передчасних пологів у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): зауважень немає. Впроваджена методика ведення вагітних з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та непухлинного генезу є ефективною, доцільно її використання у широкій клінічній практиці.

Відповідальна за впровадження - завідувач 2-го акушерського відділення

к.мед.н. Л.В. Дудченко

(посада, підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного університету
МОЗ України, к.мед.н., доцент Катерина Ніточко

« » 2025 р.

1. Назва пропозиції про впровадження: методика ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Мартиновська Ольга Василівна.

3. Джерела інформації:

- Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології 2024;1:53-62.
- Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Динаміка сироваткових рівнів пролактину, людського плацентарного лактогена, некон'югованого естріолу та результати вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим синдромом гіперпролактинемії пухлинного та не пухлинного генезу. Вісник морської медицини. 2024;2(103):60-70.
- Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Морфологічна характеристика абортівного матеріалу та послідів у жінок з вилікуваним безпліддям на тлі синдрому гіперпролактинемії. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;2(76):78-87.
- Носенко ОМ, Мартиновська ОВ. Ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям та з мікропролактиномами гіпофіза. Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):89-100.
- Nosenko OM, Martynovska OV. Dopplerometry of fetoplacental blood flow in the dynamics of pregnancy in women with treated infertility caused by hyperprolactinemia syndrome of tumocular and non-tumocular genesis. Journal of Education, Health and Sport. 2025 Feb;78:61768. eISSN 2391-8306.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять зі здобувачами вищої освіти та курсантами за темою «Вагітність високого ризику»; 2024-2025 рр.

5. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Ольги Мартиновської в навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти та курсантів щодо ведення вагітності у жінок з вилікуваним безпліддям, обумовленим гіперпролактинемією.

6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Ольги Мартиновської доцільно в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:

професор кафедри акушерства та гінекології

Одеського національного медичного університету

МОЗ України, д.мед.н., професор

 Наталя Рожковська