

©О. М. Носенко, О. В. Мартиновська

Одеський національний медичний університет

**ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ВИЛІКУВАНИМ БЕЗПЛІДДЯМ
НА ТЛІ СИНДРОМУ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ**

Мета дослідження – визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії (СГПРЛ) на тлі ідіопатичної гіперпролактинемії (ІГ) або мікропролактинома (МП) й ефективність гормональної підтримки такої вагітності дидрогестероном.

Матеріали та методи. Спостереження охоплювало 78 безплідних жінок із СГПРЛ внаслідок МП або ІГ, у яких внаслідок лікування каберголіном настала вагітність. Після настання вагітності жінки основної групи О (n=32) отримували дидрогестерон до 20 тижнів вагітності, вітамінно-мінеральні комплекси, при високих цифрах сироваткового пролактину (ПРЛ) – каберголін до нормалізації рівнів ПРЛ; жінок групи порівняння П (n=30) вели відповідно до існуючих стандартів ведення вагітності. Контрольну групу К склали 30 умовно здорових фертильних жінок без нейроендокринних порушень. Досліджено гормональний профіль сироватки периферичної крові в динаміці лікування безпліддя, сироваткові рівні ПРЛ у терміни вагітності 11–12, 18–20, 30–31 і 36–37 тижнів, результати перебігу вагітності та пологів.

Результати дослідження та їх обговорення. До початку лікування гормональний статус безплідних жінок із СГПРЛ характеризувався підвищеним рівнем ПРЛ та вільного тестостерону, зниженими сироватковими концентраціями фолікулостимулювального та лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу та прогестерону. Безперервне лікування каберголіном займало в середньому (6,21±0,16) міс. Овуляція відновилася через (5,27±0,13) міс. Вагітність була досягнута при СГПРЛ через (8,04±0,19) міс. Проведення запропонованого лікування привело у групі О до зниження частоти загрози викидня у 3,47 раз (СШ 0,1868 [0,0610–0,5723]), дисфункції плаценти у 5,07 раз (СШ 0,0827 [0,0266–0,2567]), викиднів у 12,92 раз (СШ 0,0585 [0,0069–0,4971]), передчасного розриву плодових оболонок у 3,60 раз (СШ 0,2121 [0,0585–0,7686]). Передчасні пологи у групі П були у 36,36 % випадків, у групі О усі пологи були терміновими (p<0,01).

Висновки. Тривале лікування каберголіном у жінок із безпліддям на тлі ІГ та МП відновлює фертильність, а застосування дидрогестерону в першій половині вагітності призводить до вірогідного зниження гестаційних та акушерських ускладнень.

Ключові слова: безпліддя; ідіопатична гіперпролактинемія; мікропролактинома; каберголін; ускладнення вагітності; викидні; передчасні пологи; дидрогестерон.

О. М. Nosenko, O. V. Martynovska

Odesa National Medical University

MANAGEMENT OF PREGNANCY IN WOMEN WITH CURED INFERTILITY AGAINST THE BACKGROUND OF HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME

The aim of the study - to determine the characteristics of the course of pregnancy and childbirth in women with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome (HPRLS) against the background of idiopathic hyperprolactinemia (IH) or microprolactinoma (MP) and the effectiveness of hormonal support of such a pregnancy with dydrogesterone.

Materials and Methods. The follow-up included 78 infertile women with HPRLS due to MP or IH who became pregnant as a result of cabergoline treatment. After the onset of pregnancy, women of the main group O (n=32) received dydrogesterone until 20 weeks of pregnancy, vitamin-mineral complexes, with high levels of serum prolactin (PRL) - cabergoline until the normalization of PRL levels; women of the comparison group P (n=30) were managed in accordance with the existing standards of pregnancy management. Control group K consisted of 30 conditionally healthy fertile women of control group K without neuroendocrine disorders. The hormonal profile of peripheral blood serum in the dynamics of infertility treatment, serum levels of PRL at 11-12, 18-20, 30-31 and 36-37 weeks of pregnancy, the results of the course of pregnancy and childbirth were studied.

Results and Discussion. Before the start of treatment, the hormonal status of infertile women with HPRLS was characterized by increased levels of PRL and free testosterone, decreased serum concentrations of follicle-stimulating and luteinizing hormone, estradiol and progesterone. Continuous treatment with cabergoline took an average of 6.21±0.16 months. Ovulation resumed after 5.27±0.13 months. Pregnancy was achieved with SGPRL after 8.04±0.19 months. The proposed treatment led to a 3.47-fold decrease in the frequency of threatened miscarriage in group O (OR 0.1868 [0.0610-0.5723]), placental dysfunction by 5.07 times (OR 0.0827 [0.0266- 0.2567]), miscarriages 12.92 times (OR 0.0585 [0.0069-0.4971]), premature rupture of membranes 3.60 times (OR 0.2121 [0.0585-0.7686]). Premature births in group P occurred in 36.36% of cases, in group O all births were urgent (p<0.01).

Conclusions. Long-term treatment with cabergoline in women with infertility on the background of IH and MP restores fertility, and the use of dydrogesterone in the first half of pregnancy leads to a probable decrease in gestational and obstetric complications.

Key words: infertility; idiopathic hyperprolactinemia; microprolactinoma; cabergoline; pregnancy complications; miscarriage; premature birth; dydrogesterone.

ВСТУП. Пролактин (ПРЛ) класифікується як плейотропний імуні-нейроендокринний гормон і автокринний/паракринний фактор, який регулює понад 300 біологічних функцій, включаючи імунну регуляцію, метаболізм, ангиогенез, транспорт електролітів, осморегуляцію, поведінку [1–3].

Гіперпролактинемія визначається, 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 за 25 нг/мл. Референтні значення відрізняються залежно від використовуваного методу аналізу та тест-систем [4, 5].

Гіперпролактинемія є найпоширенішим порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної осі і частіше зустрічається у жінок [5]. Частота гіперпролактинемії коливається від 0,4 % у загальній дорослій популяції та до 9–17 % у жінок із репродуктивними розладами [9, 10]. Гіперпролактинемія є причиною аменореї у 10–20 % невагітних пацієнток [5]. У кожному четвертому спостереженні пацієнток із вторинною аменореєю виявляють пролактиному. Пролактиноми становлять 27–32 % усіх оперованих пухлин гіпофіза, а в осіб віком до 20 років – до 86 % [6]. Взагалі, пролактиноми трапляються зі щорічною частотою приблизно 30 випадків на 100 000 жителів [5].

Синдром гіперпролактинемії – це симптомокомплекс, що спостерігають на фоні підвищеного рівня ПРЛ, найбільш характерним проявом якого є порушення функції репродуктивної системи, а в тяжких випадках, при існуванні пролактин-секретувальних пухлин гіпофіза, – неврологічних та нейроофтальмологічних порушень [6]. Під час вагітності реєструють фізіологічну гіперпролактинемію у здорових жінок, але середні рівні ПРЛ при синдромі гіперпролактинемії під час вагітності значно вищі [7, 8].

У випадках аномального підвищення рівня ПРЛ у крові часто наявні порушення овуляції, недостатність лютеїнової фази та хронічна ановуляція, що призводить до порушення фертильності [1, 9]. Яєчник людини є не тільки мішенню ендокринного ПРЛ, але й місцем виробництва ПРЛ [3]. У тканині яєчників ПРЛ експресується як в антральному фолікулі, так і в шарі гранульози та виробляється гранульозними клітинами. Крім того, діючи локально як автокринний або паракринний цитокін, цей гормон є важливим модулятором ключових процесів, зокрема росту й розвитку фолікулів, ангиогенезу, овуляції та стероїдогенезу [11, 12]. Незважаючи на відсутність консенсусу щодо їх детальної комплексної класифікації, порушення овуляції є одним з основних причин безпліддя [13]. У тварин і людей гіперсекреція ПРЛ призводить до пригнічення секреції гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ) і до зниження відповіді рецептора ГнРГ на ГнРГ разом зі зниженням частоти та амплітуди пульсу лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [3, 14]. Таким чином, аномальна активність ПРЛ як у крові, так і на рівні тканини яєчників може спричинити безпліддя через механізм ановуляції або рідкісної овуляції (олігоовуляції) внаслідок гормонального дисбалансу [14–16].

Крім безпліддя, серйозною проблемою при гіперпролактинемії також є повторна втрата вагітності, яка коливається в межах 2–5 % серед пар [17, 18]. За даними перехресного дослідження в Північно-Східному Китаї (2023) [19], серед 490 пацієнтів із повторними втратами вагітності у 17,34 % (85/490) чинником викиднів була гіперпролактинемія.

Під час вагітності основними джерелами ПРЛ є гіпофіз матері, децидуальна оболонка та гіпофіз плода, в яких ПРЛ регулюється незалежно. Плодові оболонки та плацента створюють гіперпролактинемічне середовище, в якому ПРЛ, синтезований материнською децидуальною оболонкою, транспортується через амніон-хоріон і накопичується в амніотичній порожнині, де плід перебуває при високій концентрації ПРЛ під час вагітності [7]. ПРЛ, що міститься в навколоплідних водах, не пов'язаний із 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 в сироватці крові матері та плода. ПРЛ, що синтезується децидуальною тканиною, ідентичний за своїми хімічними та імунологічними властивостями гіпофізарному, але, на відміну від останнього, не схильний до інгібуючої дії дофаміну та його агоністів. Екстрагіпофізарний ПРЛ, мабуть, бере участь в осморегуляції амніотичної порожнини та спільно з децидуальним релаксином впливає на скорочувальну активність матки під час пологів [20]. Встановлено вплив ПРЛ на синтез сурфактанту в легенях та абсорбцію кальцію у кишечнику плода [7].

Дані щодо перебігу вагітності та пологів у вагітних із синдромом гіперпролактинемії нечисленні. Досягнення сучасної репродуктивної ендокринології та фармакології дозволили збільшити кількість жінок з вилікуванням безпліддя на тлі синдрому гіперпролактинемії внаслідок застосування агоністів дофаміну. Тому визначення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок із відновленою фертильністю на тлі синдрому гіперпролактинемії та вдосконалення методики проведення лікувально-профілактичних засобів попередження гестаційних ускладнень у таких вагітних становить актуальне питання сучасного акушерства.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок із вилікуванням безпліддя внаслідок синдрому гіперпролактинемії на тлі ідіопатичної гіперпролактинемії або мікропролактиноми й ефективність гормональної підтримки такої вагітності дидрогестероном.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Роботу виконували на базі Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) з 2021 до 2024 р. в рамках науково-дослідної теми «Вдосконалення методу профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних технологій» (№ державної реєстрації 0117U007494), схвалена Комісією з питань біоетики ОНМедУ від 08.11.2021 р., протокол № 2/21. Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської ради. Від усіх пацієнток отримано інформовану згоду.

Спостереження охоплювало 78 жінок групи В із синдромом гіперпролактинемії внаслідок мікропролактиноми або ідіопатичної гіперпролактинемії, у яких внаслідок лікування каберголіном настала вагітність. Пацієнтки припинили приймання каберголіну одразу після відновлення овуляції або настання вагітності.

Після настання вагітності жінки основної групи О (n=32) отримували дидрогестерон по 10 мг двічі на добу до 20 тижнів вагітності, вітамінно-мінеральні комплекси,

при високих цифрах сироваткового ПРЛ – каберголін 0,25 1 раз на добу двічі на тиждень до нормалізації рівнів ПРЛ; жінок групи порівняння П (n=30) вели відповідно до існуючих стандартів ведення нормальної вагітності. У групах О і П виділено, відповідно, групи ОА (n=11) і ПА (n=12) із мікропролактиномами гіпофіза, ОГ (n=37) і ПГ (n=18) – з ідіопатичною гіперпролактинемією. Контрольну групу склали 30 умовно здорових фертильних жінок контрольної групи К без нейроендокринних порушень. Письмову інформовану згоду на участь у дослідженні було отримано від усіх пацієнтів.

Із дослідження було виключено жінок із СПКЯ, патологією щитоподібної залози, гіперплазією кори надниркових залоз, із макропролактиномами, гіперпролактинемією на тлі приймання лікарських препаратів. Інші етіологічні чинники безпліддя (зокрема анатомічні, генетичні, імунологічні, інфекційні та інші ендокринологічні фактори) вважали критеріями виключення з дослідження. У статевих партнерів обстежених жінок була нормозооспермія.

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

Перед включенням у дослідження всім пацієнткам визначали рівень тиреотропного гормону, антитіл до тиреопероксидази та вільного тироксину в сироватці крові, а також проводили ультразвукове дослідження щитоподібної залози. За результатами цих досліджень було виключено гіперпролактинемію, що розвинулася внаслідок патології щитоподібної залози.

СПКЯ, як одну з найпоширеніших причин гіперпролактинемії, було виключено на основі консенсусних діагностичних критеріїв науково обґрунтованої Міжнародної настанови з оцінки та лікування СПКЯ 2023 р. [21].

На підставі дослідження у сироватці крові 17-гідроксипрогестерону та дегідроепіандростерону сульфату виключали уроджену гіперплазію надниркових залоз.

Жінок із макропролактиномами було виключено при дослідженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку за допомогою магнітно-резонансної томографії у T1- і T2-зважених послідовностях у корональній і сагітальній площині, без і з гадолінієм, із застосуванням динамічної техніки.

При зверненні пацієнток із приводу відновлення репродуктивної функції перед початком та після закінчення лікування гіперпролактинемії каберголіном визначали базальні сироваткові рівні ПРЛ, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (Е2), вільного тестостерону (Тв) на 2–3-й день менструального циклу (МЦ), прогестерону (Р4) на 21–22-й день. У випадках аменореї та олігоменореї проводили гормональне дослідження у зазначені раніше дні після індукції менструації.

Під час вагітності для контролю рівнів ПРЛ у групі О визначали сироваткові рівні ПРЛ у терміни вагітності 11–12 тижнів, 18–20 тижнів, 30–31 тиждень і 36–37 тижнів, коли вагітні з'являлися для планових обстежень. Гормональне дослідження проводили імунохімічним методом на аналізаторі Cobas 6000 із тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили за допомогою програми EXCEL. Розраховували середнє арифметичне (М), похибку стандартного відхилення (\pm SEM), t-критерій Стьюдента, χ^2 -критерій, ставлення шансів (СШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) [95 % ДІ], індекс кореляції r, p-рівень значущості. Результат вважали значущим при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Усі досліджувані групи були гомогенні за середнім віком та ІМТ. Групи із синдромом гіперпролактинемії ОА, ОГ, ПА, ПГ були однорідні за віком, ІМТ, гірсутним числом, середнім віком менархе, тривалістю МЦ і менструації, середнім віком початку статевого життя, наявністю жінок із надмірною масою тіла, акне, рідкими менструаціями і вторинною аменореєю, розподілом первинного та вторинного безпліддя, середньою тривалістю безпліддя (табл. 1).

Розміри мікропролактином серед обстежених пацієнток до початку лікування варіювали від 2 до 6 мм і в середньому в групі ОА склали (3,45 \pm 0,41) мм і в групі ПА (3,58 \pm 0,40) мм ($p > 0,05$).

ІМТ серед жінок групи В перебував в межах норми у 70,51 % (55) пацієнток проти 93,33 % (28) у контрольній групі (СШ 0,1708 [0,0375–0,7770]), 29,49 % (23) осіб мали надмірну масу проти 6,67 % (2) у контролі (СШ 5,8545 [1,2870–26,6317]). Акне було виявлено у 17,95 % (14) жінок ($p < 0,01$), з них 78,57 % (11) пацієнток мали легкий і 21,43 % (3) – помірний акне. Гірсутизм не виявлено в жодному випадку серед жінок із синдромом гіперпролактинемії, але середнє гірсутне число перевищувало аналогічне у контролі у 1,57 раза – (4,79 \pm 0,10) проти (3,05 \pm 0,14) бала ($p < 0,01$) (див. табл. 1).

У всіх обстежених жінок групи В було своєчасне менархе, але середній його вік був статистично значимо більший за такий у контролі – (13,72 \pm 0,14) проти (12,53 \pm 0,17) року ($p < 0,01$). На нерегулярні менструації скаржилися 74,36 % (58) ($p < 0,01$) безплідних пацієнток із синдромом гіперпролактинемії, на рідкі менструації – 58,97 % (46) ($p < 0,01$), вторинну аменорею – 15,38 % (12) ($p < 0,02$).

74,36 % (58) жінок групи В до лікування мали ановуляторні цикли ($p < 0,01$), у всіх випадках спостерігали недостатність лютеїнової фази. Як результат, первинне безпліддя спостерігали у 78,21 % (61) випадків ($p < 0,01$), вторинне – у 21,79 % (17) ($p < 0,01$). Серед жінок із вторинним безпліддям 19,23 % (15) осіб вказували на наявність в анамнезі мимовільних викиднів ($p < 0,01$), 1,28 % (1) – на штучний аборт ($p < 0,01$), 1,28 % (1) – на пологи ($p < 0,01$). Середня тривалість безпліддя серед жінок, залучених у дослідження, становила в середньому (5,53 \pm 0,38) року.

До початку лікування гормональний статус безплідних жінок із синдромом гіперпролактинемії характеризувався підвищеним рівнем ПРЛ та Тв, зниженими сироватковими концентраціями ФСГ, ЛГ, Е2 та Р4 (рис. 1).

Результатом лікування безплідних жінок групи В каберголіном стало достовірне зниження рівня ПРЛ (із (82,10 \pm 5,21) до (13,18 \pm 0,34) 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 (4,68 \pm 0,08) до (5,39 \pm 0,11) мМО/л ($p < 0,01$) та з (5,00 \pm 0,09) до (5,51 \pm 0,09) мМО/л, $p < 0,01$). Рівні Е2 і Р4 збільшилися, відповідно, з (26,07 \pm 0,83) до (71,44 \pm 1,53) пг/мл ($p < 0,01$).

Таблиця 1. Характеристика досліджуваних груп

| Показник | Група ОА n=11 | Група ОГ n=37 | Група ПА n=12 | Група ПГ n=18 | Група К n=30 |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Середній вік, М±SEM, роки | 27,27±0,80 | 28,03±0,67 | 29,00±0,96 | 28,33±0,68 | 27,50±0,46 |
| ІМТ М±SEM, кг/м ² | 23,87±1,24 | 22,05±0,87 | 21,97±1,08 | 23,56±0,82 | 21,71±0,43 |
| Наявність жінок із надмірною масою тіла, n (%) | 4 (36,36) [*] | 10 (27,03) [*] | 4 (33,33) [*] | 5 (27,78) [*] | 2 (6,67) |
| Гірсутне число, М±SEM, бали | 5,27±0,41 [*] | 4,51±0,22 [*] | 5,22±0,28 [*] | 4,80±0,22 [*] | 3,05±0,14 |
| Наявність акне, n (%) | 2 (18,18) [*] | 6 (16,22) [*] | 2 (16,67) [*] | 4 (22,22) [*] | 0 (0,00) |
| Середній вік менархе, М±SEM, роки | 14,00±0,49 [*] | 13,78±0,33 [*] | 13,67±0,37 [*] | 13,44±0,32 [*] | 12,53±0,17 |
| Тривалість МЦ, М±SEM, дні | 4,36±0,35 [*] | 4,41±0,19 [*] | 4,25±0,23 [*] | 4,39±0,22 [*] | 5,27±0,17 [*] |
| Тривалість менструації, М±SEM, дні | 61,45±9,99 [*] | 51,70±2,59 [*] | 54,08±5,67 [*] | 47,11±3,11 [*] | 28,13±0,27 |
| Кількість жінок із рідкими менструаціями, n (%) | 6 (54,55) [*] | 25 (67,57) [*] | 7 (58,33) [*] | 8 (44,44) [*] | 0 (0,00) |
| Кількість жінок із вторинною аменореєю, n (%) | 2 (18,18) [*] | 5 (13,51) [*] | 2 (16,67) [*] | 3 (16,67) [*] | 0 (0,00) |
| Середній вік початку статевого життя, М±SEM, роки | 18,18±0,73 | 17,89±0,45 | 17,83±0,46 | 18,33±0,55 | 17,83±0,37 |
| Ановуляторні цикли, n (%) | 8 (72,73) | 29 (78,38) | 9 (75,00) | 12 (66,67) | 0 (0,00) |
| Первинне безпліддя, n (%) | 8 (72,73) [*] | 30 (81,08) [*] | 9 (75,00) [*] | 14 (77,78) [*] | 0 (0,00) |
| Вторинне безпліддя, n (%) | 3 (27,27) [*] | 7 (18,92) [*] | 3 (25,00) [*] | 4 (22,22) [*] | 0 (0,00) |
| Середня тривалість безпліддя, М±SEM, роки | 5,08±1,14 [*] | 5,82±1,03 [*] | 5,70±0,82 [*] | 5,09±0,75 [*] | 0,00±0,00 |

Примітка. * – статистично значима вірогідність із показником групи К (p<0,05).

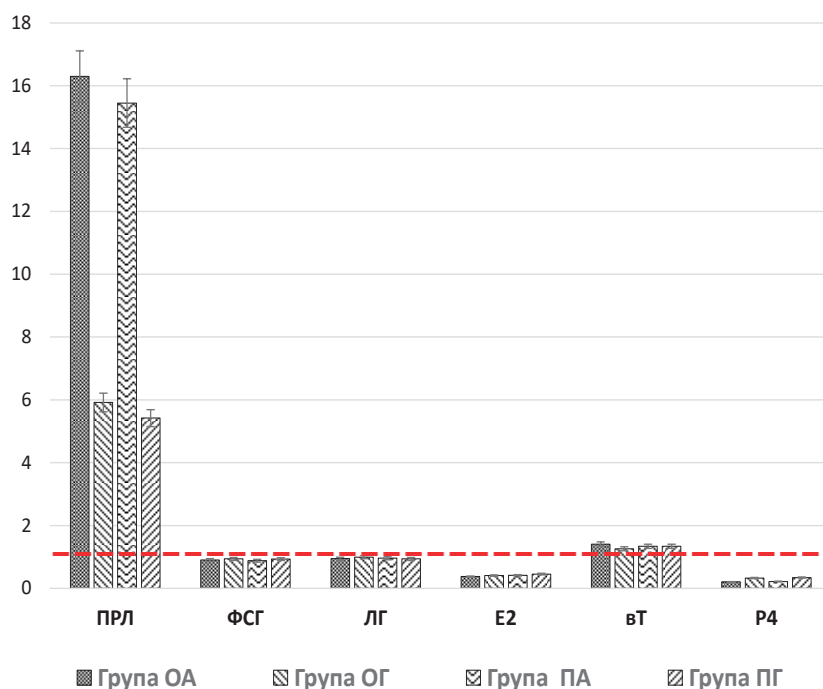


Рис. 1. Зміщення показників гормонального профілю сироватки периферичної крові обстежених безплідних жінок із синдромом гіперпролактинемії до лікування відносно аналогічних показників пацієнток контрольної групи, прийнятих за одиницю (- - -).

та з (5,30±0,14) до (16,20±0,22) нг/мл (p<0,01), тоді як рівні Тв статистично значимо знизилися (із (6,24±0,09) до (5,38±0,09) нг/мл, p<0,01), хоча вони були у межах норми як до, так і після лікування (рис. 2).

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).

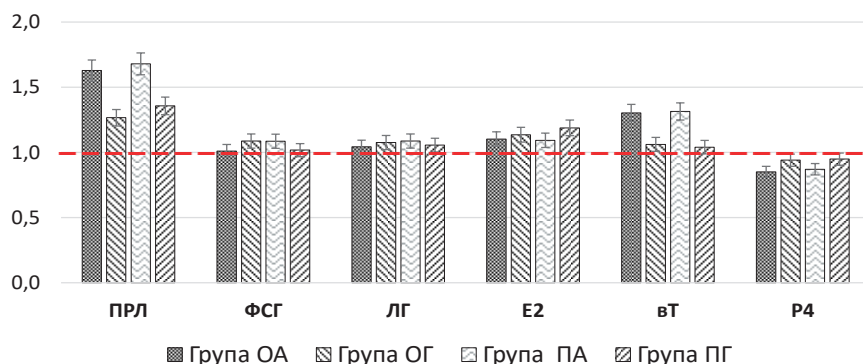


Рис. 2. Зміщення показників гормонального профілю сироватки периферичної крові обстежених безплідних жінок із синдромом гіперпролактинемії після лікування відносно аналогічних показників пацієнток контрольної групи, прийнятих за одиницю (- - -).

Термін нормалізації рівня ПРЛ склав у середньому в групі В (3,36±0,13) міс. після початку лікування, у тому числі у групі ОА (4,51±0,24) міс. ($p_{na}>0,05$, $p_{or}<0,01$), у групі ОГ – (2,98±0,29) міс. ($p_{na}>0,05$), у групі ПА – (4,13±0,40) міс. ($p_{na}<0,02$), у групі ПГ – (2,91±0,30) міс.

МЦ встановився в середньому в групі В через (3,63±0,13) міс., у тому числі в групі ОА через (4,78±0,34) міс. ($p_{na}>0,05$, $p_{or}<0,01$), у групі ОГ – через (3,26±0,26) міс. ($p_{na}>0,05$), у групі ПА – через (4,29±0,31) міс. ($p_{na}<0,02$), у групі ПГ – через (3,25±0,30) міс.

Овуляція відновилася в середньому в групі В через (5,27±0,13) міс., у тому числі в групі ОА через (6,36±0,29) міс. ($p_{na}>0,05$, $p_{or}<0,01$), у групі ОГ – через (5,00±0,26) міс. ($p_{na}>0,05$), у групі ПА – через (6,08±0,35) міс. ($p_{na}<0,02$), у групі ПГ – через (4,61±0,30) міс.

Вагітності було досягнуто в середньому в групі В через (8,04±0,19) міс., у тому числі в групі ОА через (9,45±0,50) міс. ($p_{na}>0,05$, $p_{or}<0,01$), у групі ОГ – через (7,73±0,39) міс. ($p_{na}>0,05$), у групі ПА – через (8,92±0,51) міс. ($p_{na}<0,02$), у групі ПГ – через (7,22±0,48) міс.

Безперервне лікування каберголіном займало в середньому (6,21±0,16) міс., у тому числі в групі ОА (7,82±0,31) міс. ($p_{na}>0,05$, $p_{or}<0,01$), у групі ОГ – (5,57±0,33) міс. ($p_{na}>0,05$), у групі ПА – (7,17±0,46) міс. ($p_{na}<0,03$), у групі ПГ – (5,89±0,30) міс.

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

Визначення сироваткових рівнів ПРЛ під час вагітності у жінок усіх досліджуваних груп показало його збільшення. При цьому рівень ПРЛ у групах із синдромом гіперпролактинемії був вірогідно вищий, ніж у контрольній групі, у всі терміни обстеження. Пацієнтки з мікроаденомами мали більш високий рівень ПРЛ, ніж вагітні з ідіопатичною гіперпролактинемією. Впродовж гестаційного періоду в жінок із вагітностями, які тривали, епізоди підвищення рівня ПРЛ у групі ОА у термін 11–12 тиж. вагітності спостерігали у 20,00 % (2/10) випадків, у 18–20 тиж. – у 0,00 % (0/10), у 30–31 тиж. – у 0,00 % (0/10), у 36–37 тиж. – у 0,00 % (0/10); у групі ОГ, відповідно, – у 13,51 % (5/37), у 2,70 % (1/37), у 0,00 % (0/37), у 0,00 % (0/37); у групі ПА – у 75,00 % (6/8), у 50,00 % (4/8), у 12,50 % (1/8), у 25,00 %

(2/8); у групі ПГ – у 35,71 % (5/14), у 28,57 % (4/14), у 7,14 % (1/14), у 0,00 % (0/14). Проведена лікувально-профілактична терапія дидрогестероном і гормональна корекція каберголіном (окрім терміну 36–37 тижнів) при підвищенні рівнів ПРЛ вище референтних інтервалів привела до вірогідного зниження рівнів ПРЛ у групі ОА порівняно з групою ПА та у групі ОГ порівняно з групою ПГ у всі терміни вагітності (рис. 3).

Серед обстежених жінок групи П найчастіше гестаційний період ускладнювався загрозою викидня (43,33 % (13)) і дисфункцією плаценти різного ступеня вираження (63,33 % (19)). Проведення запропонованого лікування з перших днів настання вагітності привело у групі О до зниження частоти загрози викидня у 3,47 раза (СШ 0,1868 [0,0610–0,5723]) і дисфункції плаценти у 5,07 раза (СШ 0,0827 [0,0266–0,2567]). Частота викиднів у групі О порівняно з групою П зменшилася у 12,92 раза (СШ 0,0585 [0,0069–0,4971]) (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, у вагітних групи П у 13,33 % (4) випадків реєстрували багатоводдя, тоді як у вагітних групи О його не відмічали в жодному випадку ($p>0,05$).

Характерною ознакою було зниження кількості жінок із передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у групі О порівняно з групою П у 3,60 раза (СШ 0,2121 [0,0585–0,7686]).

Гестаційний цукровий діабет не розвинувся у жодної з вагітних групи О, але мав місце у 22,22 % (4) групи П ($p>0,05$).

Прееклампсія виникла у 2,08 % (1) вагітної групи О і у 3,33 % (1) – групи П ($p>0,05$). Обидва випадки відбулися в групі жінок із первинним безпліддям і надмірною масою тіла. У групі О вагітність була доношена і закінчилася вагінальними пологами, у групі П відбулися передчасні пологи у 34 тижні, розродження було шляхом кесаревого розтину.

Передчасні пологи у групі П мали місце у 36,36 % (8) випадків, у групі О усі пологи були терміновими ($p<0,01$). Термінові пологи у жінок із синдромом гіперпролактинемії у групі О відбувалися у 1,57 раза частіше, ніж у групі П ($p<0,01$).

Не зареєстровано вірогідних відмінностей між досліджуваними групами за вагінальними пологами та розродженням шляхом кесаревого розтину.

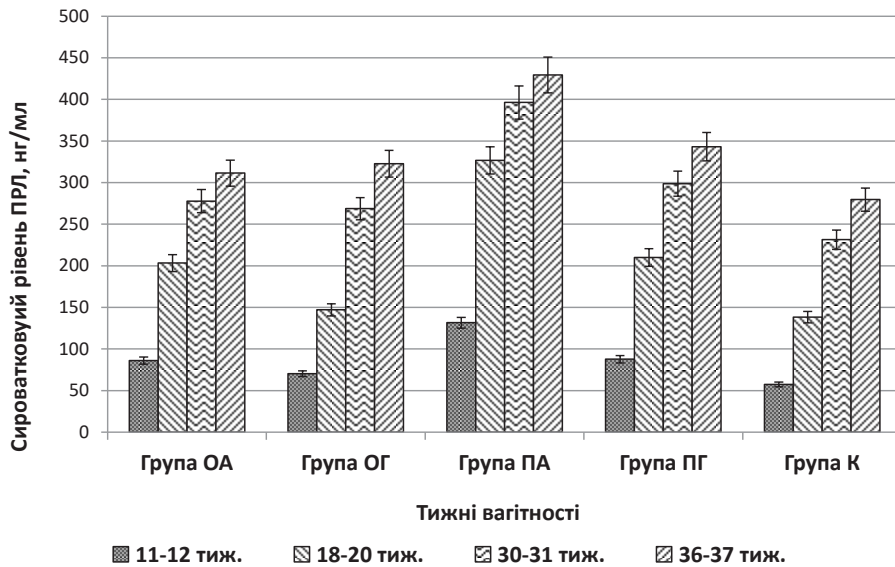


Рис. 3. Динаміка сироваткових рівнів ПРЛ впродовж вагітності залежно від застосування лікувально-профілактичних засобів.

Таблиця 2. Перебіг та результати вагітності у жінок досліджуваних груп, n (%)

| Показник | Досліджувані групи | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------|
| | О n=48 | ОА n=11 | ОГ n=37 | П n=30 | ПА n=12 | ПГ n=18 | К n=30 |
| Загроза викидня | 6 (12,50) ^{к,п} | 2 (18,18) ^к | 0 (0,00) ^{пг} | 13 (43,33) ^{к,о} | 6 (50,00) ^к | 7 (38,89) ^{к,ог} | 0 (0,00) |
| Ретрохоріальна гематома | 3 (6,25) ^п | 1 (9,09) | 0 (0,00) ^{пг} | 9 (30,00) ^{к,о} | 4 (33,33) ^к | 5 (27,78) ^{к,ог} | 0 (0,00) |
| Викидні | 1 (2,08) ^п | 1 (9,09) | 0 (0,00) ^{пг} | 8 (26,67) ^{к,о} | 4 (33,33) ^к | 4 (22,22) ^{ог} | 0 (0,00) |
| Гестаційний цукровий діабет | 0 (0,00) ^п | 0 (0,00) | 0 (0,00) ^{пг} | 6 (20,00) ^о | 2 (16,67) | 4 (22,22) ^{ог} | 0 (0,00) |
| Дисфункція плаценти | 6 (12,50) ^{к,п} | 2 (18,18) ^{к,па} | 0 (0,00) ^{пг} | 19 (63,33) ^{к,о} | 9 (75,00) ^к | 10 (55,56) ^{к,ог} | 0 (0,00) |
| Багатоводдя | 0 (0,00) | 0 (0,00) | 0 (0,00) ^{пг} | 4 (13,33) ^к | 2 (16,67) ^к | 4 (22,22) ^{ог} | 0 (0,00) |
| Прееклампсія | 1 (2,08) | 1 (9,09) | 0 (0,00) | 1 (3,33) | 0 (0,00) | 1 (5,56) | 0 (0,00) |
| ПРПО | 4 (8,33) ^п | 1 (9,09) | 3 (8,11) ^{пг} | 9 (30,00) ^{к,о} | 3 (25,00) | 6 (33,33) ^{к,ог} | 2 (6,67) |
| Передчасні пологи | 0 (0,00) ^п | 0 (0,00) ^{па} | 0 (0,00) ^{пг} | 8 (36,36) ^{к,о} | 4 (50,00) ^к | 4 (28,57) ^{к,ог} | 0 (0,00) |
| Термінові пологи | 47 (100) ^п | 10 (100) ^{па} | 37 (100) ^{пг} | 14 (63,64) ^{к,о} | 4 (50,00) ^к | 10 (71,43) ^{к,ог} | 30 (100) |
| Вагінальні пологи | 38 (80,85) | 7 (70,00) | 31 (83,78) | 13 (61,90) | 4 (57,14) | 9 (64,29) | 26 (86,67) |
| Кесарів розтин | 9 (19,15) | 3 (30,00) | 6 (16,22) | 8 (36,36) | 3 (37,50) | 5 (35,71) | 4 (13,33) |
| Частота живонародження | 47 (97,92) ^п | 10 (90,91) ^{па} | 37 (100) ^{пг} | 22 (73,33) ^{к,о} | 8 (66,67) ^к | 14 (77,78) ^{к,ог} | 30 (100) |

Примітка. ^{к, о, п, оа, ог, па, пг} – статистично вірогідна різниця відносно показників групи К, О, П, ОА, ОГ, ПА, ПГ (p<0,05).

Перебіг та результати вагітності у жінок досліджуваних груп ОА і ОГ, ПА і ПГ вірогідно не відрізнялися, можливо, через малі вибірки.

У проведеному дослідженні у жінок із гіперпролактинемією спостерігали знижені вихідні рівні гонадотропінів, Е2 та Р4. Отримані нами результати збігаються з даними робіт, згідно з якими при гіперпролактинемії безпосередньо пригнічуються синтез і вивільнення гонадотропінів, частота й амплітуда їх секреції зменшуються. Позитивний зворотний ефект естрогенів зникає, викликаючи порушення розвитку фолікулів і овуляцію [22]. Синтез Р4 гранулозно-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 гранулозними клітинами, отриманими із фолікулів яєчників людини, майже повністю пригнічується високим вмістом ПРЛ у концентраціях 100 нг/мл, але не нижчими 10–20 нг/мл. При цьому рівень ПРЛ у фолікулярній рідині також підвищений, що пригнічує індуковану ФСГ активність ароматази гранулозних клітин і синтез естрогенів [22].

Ці спостереження свідчать про те, що високий рівень ПРЛ на ранніх стадіях росту фолікулів може пригнічувати секрецію Р4, що призводить до дефектів лютеїнової фази [23]. Недостатність лютеїнової фази, яку було виявлено у всіх безплідних жінок групи В, вважають станом зниження секреції Р4, який є важливим як для секреторної трансформації та децидуалізації ендометрія, так і для нормальної імплантації та росту ембріона [24]. 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 плацентасоційованих ускладнень вагітності.

У кожній третій обстеженій жінки групи порівняння під час вагітності відбувся ПРПО. Точний механізм взаємозв'язку підвищеного сироваткового ПРЛ із ПРПО не відомий. Але на сьогодні встановлено, що оболонки плода є органом-мішенню для ПРЛ, оскільки вони експресують його рецептори. ПРЛ модулює уроджену імунну відповідь, яка розгортається плодовими оболонками під час патологічного запального процесу і сприяє толерантності між матір'ю та плодом протягом усієї вагітності, регулює ріст трофобласта та плацентарний метаболізм, осмотичний тиск в амніотичній порожнині та уроджену імунну відповідь плодової оболонки [25]. 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^- в 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 [7].

Агоністи дофаміну є першою лінією лікування пацієнтів із симптоматичною гіперпролактинемією внаслідок пролактиноми та пацієнтів з ідіопатичною гіперпролактинемією. Лікування цими засобами ефективне в 80–90 %

випадків [26]. Бромокриптин є першим варіантом лікування при гіперпролактинемії. Каберголін переноситься краще, ніж бромокриптин, та у 80 % пацієнтів, резистентних до бромокриптину, можна досягти нормалізації ПРЛ на каберголіні. Каберголін є агоністом дофаміну тривалої дії з меншими побічними ефектами, кращою переносимістю та дозуванням, більш тривалим ефектом та кращим дотриманням пацієнтами режиму лікування [26–28], тому ми використали саме його у своєму дослідженні. Каберголін діє безпосередньо на яєчники, сприяючи синтезу стероїдних гормонів; діє на гіпофіз, сприяючи синтезу стероїдних гормонів; діє на гіпоталамус, сприяючи секреції рилізінг-фактора, що вивільняє ЛГ; пригнічує секрецію ПРЛ [27].

Включення дидрогестерону в лікування для підтримки лютеїнової фази після овуляції, відновленої принаймні протягом трьох МЦ та в першій половині вагітності, значно покращило результати вагітності. Таких ускладнень вагітності, як загроза передчасних пологів, плацентарна дисфункція, прееклампсія, було мало. За даними літератури, дидрогестерон відрізняє себе від інших прогестагенів надзвичайною структурною подібністю до природного прогестерону. 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 надійним варіантом для підтримки лютеїнової фази [29–31].

Лікування дидрогестероном є певною мірою емпіричним, однак результати систематичного огляду показали, що його використання знижує ймовірність спонтанних абортів на 47 % порівняно зі стандартною керованою вагітністю і в цілому знижує абсолютний рівень втрати вагітності на 11 % [20]. Застосування дидрогестерону також знижує частоту подальшої втрати вагітності у жінок зі звичними втратами вагітності [33]. Згідно з даними інших авторів, пероральне приймання дидрогестерону покращує наслідки вагітності у жінок із рецидивними втратами вагітності [34–36]. Проте в літературі існують поодинокі дані про те, як застосування дидрогестерону до та під час вагітності покращує результати вагітності у жінок із 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 із 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 [29], що підтвердило проведене нами дослідження у безплідних жінок із недостатністю лютеїнової фази на тлі синдрому гіперпролактинемії.

ВИСНОВКИ. Тривале лікування каберголіном у жінок із безпліддям на тлі ідіопатичної гіперпролактинемії та мікропролактином відновлює фертильність, а застосування дидрогестерону в першій половині вагітності приводить до вірогідного зниження загрози переривання вагітності, мимовільних викиднів, ПРПО, передчасних пологів та підвищення частоти термінових пологів.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Становить науковий і клінічний інтерес стан новонароджених та дітей, народжених від жінок із вилікуваним безпліддям на тлі ідіопатичної гіперпролактинемії та мікропролактином.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Involvement of Prolactin in Stress-Related Disorders / Faron-Górecka A., Latocha K., Pabian P., et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2023. – Vol. 20(4):3257.
2. Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta / Flores-Espinosa P., Méndez I., Irlés C., et al. // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14:1212736.
3. Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function / D. Szukiewicz // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Vol. 25(4), 1976.
4. 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) / Glezer A., Garmes H. M., Kasuki L., et al. // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2024. – Vol. 68: e230502.
5. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach / Glezer A., Garmes H. M., Kasuki L., et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2024. – Vol. 25;46:e-FPS04.
6. Національний консенсус щодо ведення пацієнтів із гіперпролактинемією / Тронько М. Д., Антипкін Ю. Г., Камінський В. В., Татарчук Т. Ф. // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2016. – № 4 (10). – С. 6–18.
7. Prolactin modifies the in vitro LPS-induced chemotactic capabilities in human fetal membranes at the term of gestation / Núñez-Sánchez E., Flores-Espinosa M. D. P., Mancilla-Herrera I., et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2021. – Vol. 86(2): e13413.
8. Мартиновська О. В. Рівні пролактину в динаміці гестаційного періоду в жінок із вилікуваним безпліддям внаслідок синдрому гіперпролактинемії / О. В. Мартиновська, О. М. Носенко // *Вісник морської медицини. Матеріали II міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Читання ім. професора Олександра Зелінського»*. – 2023. – № 2 (99) (квітень–червень). – С. 222–223.
9. Hyperprolactinemia and insulin resistance / Gierach M., Bruska-Sikorska M., Rojek M., Junik R. // *Endokrynol. Pol.* – 2022. – Vol. 73 (6). – P. 959-967.
10. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? / Valardo E., Cuboni D., Prencipe N., et al. // *Endocrine*. 2024. – Vol. 84 (2). – P. 670-676.
11. Holesh J. E. StatPearls [Internet] / Holesh J. E., Bass A. N., Lord M. // StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2023. Physiology, Ovulation.
12. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System† / Munro M. G., Balen A. H., Cho S., et al. // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2022. – Vol. 37 (10). – P. 2446–2464.
13. Vander Borgh M. Fertility and infertility: Definition and epidemiology / Vander Borgh M., Wyns C. // *Clinical biochemistry*. – 2018. – Vol. 62. – P. 2-10.
14. The Interplay Between Prolactin and Reproductive System: Focus on Uterine Pathophysiology / Auriemma R. S., Del Vecchio G., Scairati R., et al. // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 594370.
15. Štelcl M. Prolactin and alteration of fertility. Prolaktin a poruchy reprodukce / Štelcl M., Vrublovský, P., & Machač, Š. // *Ceska gynekologie*. – 2018. – Vol. 83 (3). – P. 232–235.
16. Iancu M. E. Prolactin Relationship with Fertility and In Vitro Fertilization Outcomes-A Review of the Literature / Iancu M. E., Albu A. I., Albu D. N. // *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 16 (1). – P. 122.
17. Recurrent pregnancy loss: current perspectives / El Hachem H., Crepau V., May-Panloup P., et al. // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – Vol. 9. – P. 331-345.
18. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D. The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss / Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D. // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12(14): 4768.
19. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China / Zhang L., Du Y., Zhou J., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14: 1215469.
20. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом / Жукова Э. В., Мельниченко Г. В., Романцова Т. И., Дзеранова Л. К. // *Вестник репродуктивного здоровья*. – 2009. – Март. – С. 20–25.
21. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / Teede H. J., Tay C. T., Laven J. J. E., et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 189 (2). – P. 43-64
22. The association between serum prolactin levels and live birth rates in non-PCOS patients: A retrospective cohort study / Xu X., Yang A., Han Y., et al. // *PLoS ONE*. – 2023. – Vol. 18 (11): e0295071.
23. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview / R. Kaur, K. Gupta // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* – 2016. – Vol. 6 (2). – P. 79-83.
24. Palomba S. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? // Palomba S., Santagni S., La Sala G. B. // *J. Ovarian Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 77.
25. Selective immuno-modulatory effect of prolactin upon pro-inflammatory response in human fetal membranes / Flores-Espinosa P., Preciado-Martínez E., Mejía-Salvador A., et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 123. – P. 58-64.
26. Treatment 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) / Benetti-Pinto C. L., Prestes Nácul A., Rosa-E-Silva A. C. J. S., et al. // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2024. – Vol. 68: e230504.
27. Chen H. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history / Chen H., Fu J. Huang W. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – 7(7):CD008883.
28. Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas / Cozzi R., Simona Auriemma R., De Menis E., et al. // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2023. – Vol. 23 (12). – P. 1459-1479.
29. Increased Live Birth Rate with Dydrogesterone among Patients with Recurrent Pregnancy Loss Regardless of Other Treatments / Bashiri A., Galperin G., Zeadna A., et al. // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (5):1967.
30. Tetrushvili N. Prevention of Pregnancy Loss: Combining Progesterone Treatment and Psychological Support / Tetrushvili N., Domar A., Bashiri A. // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (5): 1827.
31. Muneeba S. The Role of Dydrogesterone in the Management of Luteal Phase Defect: A Comprehensive Review / Muneeba S., J., Acharya N., Mohammad S. // *Cureus*. – Vol. 15(11): e48194.
32. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H. Carp // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28 (12). – P. 983-90.
33. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31(6). – P. 422-30.
34. 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 / Kumar A., Begum N., Prasad S., et al. // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102 (5). – P. 1357-1363.

35. Mirza F. G. Dydrogesterone use in early pregnancy / Mirza F. G., Patki A., Pexman-Fieth C. // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. – Vol. 32 (2). – P. 97-106.

36. Dante G. Use of progestagens during early pregnancy / Dante G., Vaccaro V., Facchinetti F. // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2013. – Vol. 5 (1). – P. 66-71.

REFERENCES

1. Faron-Górecka, A., Latocha, K., Pabian, P., Kolasa, M., Sobczyk-Krupiarz, I., & Dziedzicka-Wasylewska, M. (2023). The involvement of prolactin in stress-related disorders. *International journal of environmental research and public health*, 20(4), 3257. DOI: 10.3390/ijerph20043257.
2. Flores-Espinosa, P., Méndez, I., Irlés, C., Olmos-Ortiz, A., Helguera-Repetto, C., Mancilla-Herrera, I., ... Zaga-Clavellina, V. (2023). Immunomodulatory role of decidual prolactin on the human fetal membranes and placenta. *Frontiers in immunology*, 14, 1212736. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1212736.
3. Szukiewicz, D. (2024). Current insights in prolactin signaling and ovulatory function. *International journal of molecular sciences*, 25(4), 1976. DOI: 10.3390/ijms25041976.
4. Glezer, A., Mendes Garmes, H., Kasuki, L., Martins, M., Condé Lamparelli Elias, P., Dos Santos Nunes Nogueira, V., ... Prestes Nácul, A. (2024). 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). *Archives of endocrinology and metabolism*, 68, e230502. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0502.
5. Glezer, A., Garmes, H. M., Kasuki, L., Martins, M., Elias, P. C. L., Nogueira, V. D. S. N., ... Nácul, A. P. (2024). Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 46, e-FPS04. DOI: 10.61622/rbgo/2024FPS04.
6. Tronko, M. D., Antipkin, Yu. G., Kaminsky, V.V., Tatarchuk, T. F. (2016). National consensus on the management of patients with hyperprolactinemia. *Reproductive endocrinology*, 4(10):6-18. DOI: 10.18370/2309-4117. 2016. 30.8-18.
7. Núñez-Sánchez, E., Flores-Espinosa, M. D. P., Mancilla-Herrera, I., González, L., Cisneros, J., Olmos-Ortiz, A., ... Zaga-Clavellina, V. (2021). Prolactin modifies the in vitro LPS-induced chemotactic capabilities in human fetal membranes at the term of gestation. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, 86(2), e13413. DOI: 10.1111/aji.13413.
8. Martynovska, O.V., & Nosenko, O.M. (2023). Prolactin levels in the dynamics of the gestational period in women with cured infertility due to hyperprolactinemia syndrome. *Journal of marine medicine. Materials of the II interdisciplinary scientific and practical conference with international participation "Reading named after Professor Oleksandr Zelinskyi"*, 2(99) (April-June):222-223. DOI: 10.5281/zenodo.8171419.
9. Gierach, M., Bruska-Sikorska, M., Rojek, M., & Junik, R. (2022). Hyperprolactinemia and insulin resistance. *Endokrynologia Polska*, 73(6), 959–967. DOI: 10.5603/EP.a2022.0075.
10. Varaldo, E., Cuboni, D., Prencipe, N., Aversa, L. S., Sibilla, M., Bioletto, F., ... Grottoli, S. (2024). Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine*, 84(2), 670–676. DOI: 10.1007/s12020-023-03678-z. 4
11. Holesh, J. E., Bass, A. N., Lord, M. (2023). *StatPearls [Internet]* StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2023. Physiology, Ovulation.
12. Munro, M. G., Balen, A. H., Cho, S., Critchley, H. O. D., Díaz, I., Ferriani, R., ... FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility (2022). The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Human reproduction (Oxford, England)*, 37(10), 2446–2464. DOI: 10.1093/humrep/deac180.
13. Vander Borgh, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical biochemistry*, 62, 2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
14. Auriemma, R. S., Del Vecchio, G., Sciarati, R., Pirchio, R., Liccardi, A., Verde, N., ... R., & Colao, A. (2020). The interplay between prolactin and reproductive system: focus on uterine pathophysiology. *Frontiers in endocrinology*, 11, 594370. DOI: 10.3389/fendo.2020.594370.
15. Štelcl, M., Vrublovský, P., & Machač, Š. (2018). Prolactin and alteration of fertility. Prolaktin a poruchy reprodukce. *Ceska gynekologie*, 83(3), 232–235.
16. Iancu, M. E., Albu, A. I., & Albu, D. N. (2023). Prolactin relationship with fertility and in vitro fertilization outcomes—a review of the literature. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(1), 122. DOI: 10.3390/ph16010122.
17. El Hachem, H., Crepau, V., May-Panloup, P., Descamps, P., Legendre, G., & Bouet, P. E. (2017). Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International journal of women's health*, 9, 331–345. DOI: 10.2147/IJWH.S100817.
18. Tomkiewicz, J., & Darmochwał-Kolarz, D. (2023). The diagnostics and treatment of recurrent pregnancy loss. *Journal of clinical medicine*, 12(14), 4768. DOI: 10.3390/jcm12144768.
19. Zhang, L., Du, Y., Zhou, J., Li, J., Shen, H., Liu, Y., ... Qiao, C. (2023). Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1215469. DOI: 10.3389/fendo.2023.1215469.
20. Zhukova, E. V., Melnychenko, G. V., Romantsova, T. I., & Dzeranova, L. K. (2009). Pregnancy and childbirth in patients with hyperprolactinemic hypogonadism. *Journal of reproductive health*. 20-25.
21. Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., ... International PCOS Network (2023). Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*, 189(2), G43–G64. DOI: 10.1093/ajendo/lvad096.
22. Xu, X., Yang, A., Han, Y., Wang, W., Hao, G., & Cui, N. (2023). The association between serum prolactin levels and live birth rates in non-PCOS patients: A retrospective cohort study. *PLoS one*, 18(11), e0295071. DOI: 10.1371/journal.pone.0295071.
23. Kaur, R., & Gupta, K. (2016). Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *International journal of applied & basic medical research*, 6(2), 79–83. DOI: 10.4103/2229-516X.179024.
24. Palomba, S., Santagni, S., & La Sala, G. B. (2015). Progesterone administration for luteal phase deficiency in

human reproduction: an old or new issue?. *Journal of ovarian research*, 8, 77. DOI: 10.1186/s13048-015-0205-8.

25. Flores-Espinosa, P., Preciado-Martínez, E., Mejía-Salvador, A., Sedano-González, G., Bermejo-Martínez, L., Parra-Covarrubias, A., ... Zaga-Clavellina, V. (2017). Selective immuno-modulatory effect of prolactin upon pro-inflammatory response in human fetal membranes. *Journal of reproductive immunology*, 123, 58–64. DOI: 10.1016/j.jri.2017.09.004.

26. Benetti-Pinto, C. L., Prestes Nácul, A., Rosa-E-Silva, A. C. J. S., Maciel, G. A. R., Dos Santos Nunes Nogueira, V., Condé Lamparelli Elias, P., ... Glezer, A. (2024). Treatment 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). *Archives of endocrinology and metabolism*, 68, e230504. DOI: 10.20945/2359-4292-2023-0504. 75

27. Chen, H., Fu, J., & Huang, W. (2016). Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD008883. DOI: 10.1002/14651858.CD008883.pub2.

28. Cozzi, R., Simona Auriemma, R., De Menis, E., Esposito, F., Ferrante, E., Iati, G., ... Attanasio, R. (2023). Italian guidelines for the management of prolactinomas. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 23(12), 1459–1479. DOI: 10.2174/1871530323666230511104045.

29. Bashiri, A., Galperin, G., Zeadna, A., Baumfeld, Y., & Wainstock, T. (2023). Increased live birth rate with dydrogesterone among patients with recurrent pregnancy loss regardless of other treatments. *Journal of clinical medicine*, 12(5), 1967. DOI: 10.3390/jcm12051967.

30. Tetrushvili, N., Domar, A., & Bashiri, A. (2023).

Prevention of pregnancy loss: combining progestogen treatment and psychological support. *Journal of clinical medicine*, 12(5), 1827. DOI: 10.3390/jcm12051827.

31. Muneeba, S., Jr, Acharya, N., & Mohammad, S. (2023). The role of dydrogesterone in the management of luteal phase defect: a comprehensive review. *Cureus*, 15(11), e48194. DOI: 10.7759/cureus.48194.

32. Carp H. (2012). A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 28(12), 983–990. DOI: 10.3109/09513590.2012.702875.

33. Carp H. (2015). A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 31(6), 422–430. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618.

34. Kumar, A., Begum, N., Prasad, S., Aggarwal, S., & Sharma, S. (2014). 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. *Fertility and sterility*, 102(5), 1357–1363.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251 (Retraction published *Fertil Steril*. 2023 Mar;119(3):518).

35. Mirza, F. G., Patki, A., & Pexman-Fieth, C. (2016). Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 32(2), 97–106. DOI: 10.3109/09513590.2015.1121982.

36. Dante, G., Vaccaro, V., & Facchinetti, F. (2013). Use of progestagens during early pregnancy. *Facts, views & vision in ObGyn*, 5(1), 66–71.

Отримано 11.03.2024

Прийнято до друку 03.04.2024

Електронна адреса для листування: olapasichnyl@gmail.com