

ПРОЛАКТИН-СЕКРЕТИРУЮЩАЯ МИКРОАДЕНОМА ГИПОФИЗА И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Муминджанова Малика Закировна - врач акушер-гинеколог Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

e-mail: mumindjanova9804@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Обобщить современные данные о патогенезе репродуктивной дисфункции при пролактин-секретирующей микроаденоме гипофиза и проанализировать диагностические и лечебные подходы, направленные на восстановление фертильности.

Материалы и методы. Выполнен нарративный обзор публикаций PubMed/MEDLINE за период с 2019 г. по август 2026 г. с включением более ранних клинически значимых рекомендаций. Приоритет отдавали международным консенсусам и руководствам, систематическим обзорам, метаанализам и исследованиям гиперпролактинемического гипогонадизма, терапии агонистами дофамина, трансфеноидальной хирургии и репродуктивных исходов.

Результаты. Основным механизмом репродуктивной дисфункции при микропролактиноме является хроническая гиперпролактинемия, нарушающая kisspeptin-GnRH-зависимую регуляцию, пульсирующую секрецию гонадотропинов, фолликулогенез и овуляцию. Диагностика требует подтверждения истинной гиперпролактинемии, исключения вторичных причин и клинко-лабораторной интерпретации МРТ гипофиза. Каберголин остается предпочтительным агонистом дофамина; у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной микропролактиномой трансфеноидальная хирургия может рассматриваться как альтернативная стратегия.

Заключение. У женщин репродуктивного возраста эффективность лечения следует оценивать не только по нормализации пролактина и контролю опухоли, но и по восстановлению овуляции и фертильности. Выбор терапии должен учитывать характеристики аденомы, переносимость лечения, репродуктивные планы пациентки и опыт специализированного центра.

Ключевые слова: микропролактинома, гиперпролактинемия, пролактин, бесплодие, ановуляция, kisspeptin, каберголин, репродуктивная функция.

Annotatsiya. Maqsad. Prolaktin sekretsialovchi gipofiz mikroadenomasida reproduktiv disfunksiyaning patogenetik mexanizmlari haqidagi zamonaviy ma'lumotlarni tizimlashtirish hamda fertillikni tiklashga yo'naltirilgan diagnostik va davolash strategiyalarini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. PubMed/MEDLINE bazasida 2019-yildan 2026-yil avgustigacha chop etilgan adabiyotlarning narrativ sharhi o'tkazildi; klinik ahamiyatini saqlab qolgan avvalgi asosiy tavsiyalar ham kiritildi. Xalqaro konsensuslar, klinik tavsiyalar, tizimli sharhlar, meta-tahlillar va reproduktiv natijalarga bag'ishlangan tadqiqotlarga ustuvorlik berildi.

Natijalar. Mikroprolaktinomadagi reproduktiv buzilishlar asosan surunkali giperprolaktinemiya bilan bog'liq bo'lib, u kisspeptin-GnRH regulatsiyasi, gonadotropinlarning pulslı sekretsiyasi, follikulogenez va ovulyatsiyani izdan chiqaradi. Tashxis haqiqiy giperprolaktinemiyanı tasdiqlash, ikkilamchi sabablarnı istisno qilish va MRT natijalarini klinik-laborator kontekstda talqin etishni talab qiladi. Kabergolin afzal dopamin agonisti bo'lib

qolmoqda; tanlangan bemorlarda transsfenoidal jarrohlik muqobil strategiya sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.

Xulosa. Reproduktiv yoshdagi ayollarda davolash samaradorligi prolaktinning normallashuvi va o'sma nazorati bilangina emas, balki ovulyator funksiyaning tiklanishi va reproduktiv rejalarning amalga oshirilishi bilan ham baholanishi kerak. Davolash usuli o'sma xususiyatlari, terapiyaga tolerantlik, reproduktiv maqsadlar va ixtisoslashgan markaz tajribasini hisobga olgan holda individuallashtiriladi.

Kalit so'zlar: mikroprolaktinoma, giperprolaktinemiya, prolaktin, bepushtlik, anovulyatsiya, kisspeptin, kabergolin, reproduktiv funksiya.

Objective. To summarize current evidence on the pathogenesis of reproductive dysfunction in women with prolactin-secreting pituitary microadenomas and to analyze diagnostic and therapeutic approaches aimed at restoring fertility.

Materials and methods. A narrative review of PubMed/MEDLINE publications from 2019 through August 2026 was performed, supplemented by earlier clinically relevant guidelines. Priority was given to international consensus statements and guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and studies of hyperprolactinemic hypogonadism, dopamine agonist therapy, transsfenoidal surgery, and reproductive outcomes.

Results. Chronic hyperprolactinemia is the principal mechanism of reproductive dysfunction in microprolactinoma, disrupting kisspeptin–GnRH signaling, pulsatile gonadotropin secretion, folliculogenesis, and ovulation. Diagnosis requires confirmation of true hyperprolactinemia, exclusion of secondary causes, and clinical-biochemical interpretation of pituitary MRI. Cabergoline remains the preferred dopamine agonist; in carefully selected women with non-invasive microprolactinomas, transsfenoidal surgery may be considered an alternative strategy.

Conclusion. In reproductive-age women, treatment efficacy should be assessed not only by prolactin normalization and tumor control but also by recovery of ovulation and fertility. Therapeutic choice should account for tumor characteristics, treatment tolerance, reproductive plans, and the expertise of the pituitary center.

Keywords: microprolactinoma, hyperprolactinemia, prolactin, infertility, anovulation, kisspeptin, cabergoline, reproductive function.

Введение. Пролактиномы относятся к наиболее распространенным гормонально-активным опухолям аденогипофиза и характеризуются автономной секрецией пролактина. Микропролактинома определяется как пролактин-секретирующая аденома диаметром менее 10 мм; у женщин репродуктивного возраста эта форма преобладает и нередко диагностируется при обследовании по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия [2, 11, 13, 17]. Клиническое значение микропролактиномы определяется главным образом выраженностью и длительностью гормональной гиперсекреции, поскольку при интраселлярных образованиях масс-эффект обычно отсутствует. Следовательно, небольшой размер аденомы не предопределяет низкую выраженность репродуктивных нарушений.

Гиперпролактинемия подавляет центральную регуляцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, нарушает пульсирующую секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) и гонадотропинов, фолликулогенез и овуляцию. Клинический спектр включает овуляторную дисфункцию при сохраненном менструальном ритме, олигоменорею, вторичную аменорею и ановуляторное бесплодие [4, 6, 13, 15]. Хронический гипоэстрогенизм может сопровождаться снижением минеральной плотности костной ткани, поэтому последствия заболевания выходят за пределы нарушений менструальной и репродуктивной функции [11, 13].

Современные представления о гиперпролактинемическом гипогонадизме дополнены данными о роли kisspeptin-зависимой регуляции GnRH, что позволило точнее определить центральное звено репродуктивной дисфункции [4, 6, 15]. Международный консенсус Pituitary Society 2023 г. и профильные рекомендации рассматривают каберголин как предпочтительный агонист дофамина и одновременно допускают обсуждение транссфеноидальной хирургии у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной пролактиномой [3, 11, 19]. У женщин репродуктивного возраста клинической целью лечения наряду с биохимическим и опухолевым контролем является восстановление овуляции и фертильности, включая безопасное планирование беременности.

Цель исследования — обобщить современные данные о патогенетических механизмах нарушения репродуктивной функции у женщин с пролактин-секретирующей микроаденомой гипофиза и проанализировать диагностические и лечебные подходы, направленные на восстановление фертильности.

Материалы и методы. Проведен нарративный обзор научной литературы. Поиск в PubMed/MEDLINE выполнен в августе 2026 г.; основную выборку составили публикации 2019–2026 гг., дополнительно включены более ранние клинически значимые рекомендации и исследования по диагностике гиперпролактинемии и ведению беременности. Использовали комбинации терминов: “prolactinoma”, “microprolactinoma”, “pituitary microadenoma”, “hyperprolactinemia”, “female infertility”, “reproductive function”, “ovulation”, “hypogonadism”, “kisspeptin”, “GnRH”, “dopamine agonists”, “cabergoline”, “pregnancy”, “transsphenoidal surgery”.

В анализ включали международные консенсусы и клинические рекомендации, систематические обзоры, метаанализы и клинические исследования, посвященные патогенезу гиперпролактинемического гипогонадизма, диагностике пролактином, эффективности агонистов дофамина, хирургическому лечению и репродуктивным исходам. Приоритет отдавали данным, относящимся к женщинам репродуктивного возраста, восстановлению овуляции и планированию беременности. Работы, в которых не разграничивались пролактинома и гиперпролактинемия другого генеза, использовали только при анализе общих патофизиологических механизмов.

Результаты анализа литературы. Секреция пролактина находится преимущественно под тоническим ингибирующим влиянием гипоталамического дофамина, реализуемым через D2-рецепторы лактотрофов. Пролактин-секретирующая аденома сопровождается автономной продукцией гормона и формированием стойкой гиперпролактинемии. При микропролактиномах клинические проявления обусловлены главным образом эндокринной дисфункцией, поскольку размеры опухоли, как правило, недостаточны для развития компрессионного синдрома [2, 11, 13].

Центральным звеном гиперпролактинемического гипогонадизма считают нарушение функции kisspeptin-нейронов. Kisspeptin является ключевым стимулятором GnRH-нейронов и участвует в формировании пульсирующей секреции GnRH и овуляторного выброса гонадотропинов. Экспериментальные и трансляционные данные свидетельствуют, что избыток пролактина снижает kisspeptin-сигнализацию, вследствие чего изменяются частота и амплитуда импульсов GnRH и нарушается физиологическая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4, 6, 15]. Поэтому однократные концентрации ЛГ и ФСГ в пределах референсного диапазона не исключают функционально значимой дисрегуляции гонадотропной оси.

Патогенетическая роль kisspeptin-системы имеет принципиальное значение для интерпретации репродуктивного фенотипа. Пролактиновые рецепторы выявлены на части kisspeptin-нейронов, тогда как прямое действие пролактина на GnRH-нейроны не

рассматривается как единственный механизм гипогонадизма. Экспериментальные модели показывают, что восстановление kisspeptin-сигналикации способно активировать гонадотропную ось при гиперпролактинемии, что подтверждает функциональную обратимость центрального торможения. Вместе с тем перенос этих данных в клиническую практику ограничен: kisspeptin в настоящее время не является стандартным методом диагностики или лечения гиперпролактинемического бесплодия. Поэтому данная нейроэндокринная модель имеет прежде всего патофизиологическое значение и не заменяет доказанные лечебные подходы, направленные на нормализацию секреции пролактина [4, 6].

Нарушение пульсирующей секреции GnRH и гонадотропинов приводит к расстройству фолликулярного созревания, эстрадиол-зависимой положительной обратной связи и преовуляторного выброса ЛГ. Наиболее выраженным клиническим проявлением является ановуляция; при умеренной гиперпролактинемии возможны нерегулярная овуляция и нарушения лютеиновой функции. Термин «недостаточность лютеиновой фазы» следует использовать с осторожностью ввиду неоднородности диагностических критериев; при гиперпролактинемии наиболее обоснованным механизмом остается центральная дисрегуляция овуляторного цикла.

Рецепторы пролактина экспрессируются в яичниках и эндометрии, однако клиническое значение прямого действия избытка пролактина на гранулезные клетки, стероидогенез и эндометриальную функцию изучено существенно хуже, чем центральный механизм. Доказательств самостоятельного повреждающего действия пролактина на яичник недостаточно. В настоящее время наиболее обоснована модель, согласно которой репродуктивные нарушения формируются преимущественно вследствие функциональной супрессии гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [4, 6, 15].

Выраженность репродуктивной дисфункции не определяется только диаметром аденомы. Микропролактинома может сопровождаться значимой гиперпролактинемией и гипогонадизмом, тогда как случайно выявленное небольшое образование гипофиза может быть нефункционирующим. Поэтому визуализация микроаденомы сама по себе недостаточна для диагноза микропролактиномы. Диагностическое заключение должно основываться на сочетании стойкой истинной гиперпролактинемии, соответствующего клинического фенотипа и данных МРТ после исключения альтернативных причин повышения пролактина [3, 9, 11, 13].

Репродуктивные проявления микропролактиномы включают олигоменорею, вторичную аменорею, ановуляторное бесплодие, снижение либидо и признаки гипострогенизма. Галакторея характерна, но не обязательна, поэтому ее отсутствие не исключает гиперпролактинемии. Регулярные менструации также не гарантируют сохраненной овуляции, особенно при умеренном повышении пролактина. У пациенток с бесплодием стойкая гиперпролактинемия требует оценки овуляторной функции и параллельного исключения других факторов infertility, поскольку коррекция пролактина устраняет только эндокринный компонент нарушения фертильности.

Диагностический алгоритм начинается с подтверждения гиперпролактинемии. При умеренном повышении пролактина, особенно при отсутствии типичной клинической картины, целесообразно повторное исследование с учетом стресса и других преаналитических факторов. Необходимо исключить беременность, первичный гипотиреоз, хроническую почечную недостаточность, выраженную печеночную дисфункцию и лекарственно-индуцированную гиперпролактинемии. Медикаментозный анамнез следует оценивать целенаправленно, поскольку антипсихотические, антиэметические и ряд других препаратов способны вызывать стойкое повышение пролактина [3, 9, 11, 13].

Макропролактинемия имеет самостоятельное диагностическое значение. Макропролактин обладает высокой иммунореактивностью при ограниченной биологической активности, поэтому его преобладание может сопровождаться лабораторной гиперпролактинемией без соответствующего гипогонадального фенотипа. Исследование макропролактина особенно показано при несоответствии концентрации общего пролактина клиническим проявлениям. «Hook effect» наиболее значим при крупных опухолях с неожиданно низким уровнем пролактина и не относится к типичным диагностическим проблемам микропролактиномы [9, 11, 13].

После подтверждения патологической гиперпролактинемии и исключения вторичных причин выполняют магнитно-резонансную томографию (МРТ) гипофиза. Контрастная МРТ является стандартным методом морфологической оценки небольших аденом. Вместе с тем выявление очага менее 10 мм не доказывает его гормональную активность; результаты нейровизуализации необходимо сопоставлять с уровнем пролактина, клиническим фенотипом и вероятностью альтернативной этиологии. Такой подход снижает риск гипердиагностики на фоне возрастающей частоты случайных гипофизарных находок [11, 13].

Агонисты дофамина остаются основой медикаментозного лечения. Каберголин эффективнее бромкриптина в отношении нормализации пролактина и уменьшения опухоли и, как правило, лучше переносится; поэтому современные рекомендации рассматривают его как препарат первой линии [3, 9, 11, 16]. У женщин репродуктивного возраста важным клиническим исходом является восстановление овуляции. Фертильность может восстанавливаться до полной нормализации менструального ритма, поэтому пациенткам, не планирующим беременность, необходимо своевременно обсудить контрацепцию.

Каберголин следует титровать до минимальной эффективной дозы, обеспечивающей клинико-биохимический контроль. Незначительное остаточное повышение пролактина при отсутствии клинических последствий не всегда требует дальнейшей эскалации дозы. При предполагаемой резистентности необходимо оценить приверженность, исключить диагностические ошибки и сопоставить биохимический ответ с динамикой опухоли. Недостаточный ответ на адекватную дозу агониста дофамина чаще наблюдается при крупных, инвазивных и биологически более агрессивных пролактиномах, чем при типичных микроаденомах [3, 11, 16].

После длительного контроля заболевания у части пациенток можно рассматривать снижение дозы или отмену агониста дофамина. Вероятность стойкой ремиссии выше при длительной нормопролактинемии, низкой поддерживающей дозе каберголина и выраженном уменьшении либо отсутствии визуализируемой опухоли по данным МРТ. Поскольку рецидив гиперпролактинемии остается возможным, отмена терапии требует последующего лабораторного наблюдения. У пациенток, планирующих беременность, решение должно быть согласовано со сроками реализации репродуктивных планов и риском раннего рецидива [11].

Роль хирургического лечения пролактином в последние годы пересмотрена. Трансфеноидальная аденомэктомия традиционно применялась при непереносимости или резистентности к агонистам дофамина, однако современные метаанализы демонстрируют высокую частоту ремиссии после операции при микропролактиномах, особенно при неинвазивных опухолях и лечении в центрах с высокой хирургической экспертизой [7, 18, 19]. В метаанализе Lu и соавт. стойкая ремиссия после прекращения лечения чаще регистрировалась после хирургического вмешательства, тогда как медикаментозная терапия обеспечивала высокий контроль заболевания во время

приема препарата [7]. Эти результаты следует интерпретировать с учетом неоднородности исследований, селекции пациентов и различий в критериях ремиссии.

При сравнении медикаментозной и хирургической стратегий необходимо разграничивать контроль заболевания на фоне лечения и стойкую ремиссию после его прекращения. В метаанализе Lu и соавт., включившем 18 исследований и 661 пациента с микропролактиномами, при наблюдении не менее 12 месяцев нормопролактинемия чаще отмечалась на фоне агонистов дофамина (96% против 86% после операции), тогда как после прекращения лечения стойкая ремиссия была выше в хирургической группе (78% против 44%) [7]. Более крупный метаанализ Zamanipoor Najafabadi и соавт. также показал более высокую частоту длительной ремиссии после транссфеноидальной хирургии, особенно при микроаденомах, но авторы подчеркивали неоднородность включенных исследований и зависимость результатов от отбора пациентов и опыта центра [19]. Эти данные обосновывают обсуждение операции как альтернативы, но не отменяют преимущество каберголина как стандартной первой линии для большинства пациенток.

Международный консенсус Pituitary Society допускает обсуждение транссфеноидальной хирургии как альтернативы терапии первой линии у тщательно отобранных пациенток с ограниченной неинвазивной пролактиномой при наличии опытного хирурга [11]. Итальянские рекомендации также рассматривают медикаментозное и хирургическое лечение как возможные первичные стратегии при неинвазивных пролактин-секретирующих аденомах [3]. У женщин репродуктивного возраста выбор должен учитывать предполагаемую продолжительность медикаментозной терапии, переносимость каберголина, вероятность хирургической ремиссии, сроки планирования беременности и информированные предпочтения пациентки.

Отдельные наблюдательные исследования оценивают влияние предоперационной терапии агонистами дофамина на хирургические характеристики пролактином. В ретроспективной серии Ryba и соавт. предшествующее лечение ассоциировалось с большей технической сложностью операции и менее благоприятными отдельными исходами, однако наблюдательный дизайн не позволяет использовать эти данные как основание для первичной операции у всех пациенток [12]. Оптимальной остается модель совместного принятия решения с участием эндокринолога, нейрохирурга и, при актуальных репродуктивных планах, акушера-гинеколога или специалиста по репродуктивной медицине.

Снижение пролактина устраняет гиперпролактинемическое торможение репродуктивной оси и у большинства пациенток сопровождается восстановлением гонадотропной стимуляции яичников и овуляции. Если овуляторные циклы не восстанавливаются после нормализации пролактина, необходимо оценить сопутствующие причины бесплодия, включая синдром поликистозных яичников, снижение овариального резерва, трубно-перитонеальный и мужской факторы. Стимуляцию овуляции целесообразно рассматривать после коррекции патологической гиперпролактинемии, поскольку до этого сохраняется первичный эндокринный механизм ановуляции.

При планировании беременности необходимо добиться контроля гиперпролактинемии и восстановления овуляции до зачатия. European Society of Endocrinology рекомендует лечение женщин с пролактиномой, активно планирующих беременность, с применением каберголина в минимальной эффективной дозе до подтверждения беременности [8]. После наступления беременности при небольшой интраселлярной микропролактиноме агонист дофамина обычно отменяют;

продолжение терапии преимущественно рассматривают при опухолях с риском компрессии зрительных путей, что для типичной микропролактиномы нехарактерно [5, 8, 10].

Определение пролактина во время беременности не используют для мониторинга роста опухоли, поскольку физиологическое повышение гормона не коррелирует надежно с изменением объема аденомы. Наблюдение основывается на клинической оценке; стойкая головная боль или зрительные нарушения служат основанием для специализированного обследования. Систематический обзор и метаанализ 52 исследований, включивший 2544 беременности, показал низкую частоту симптоматического роста пролактином и в целом благоприятные материнские и перинатальные исходы; размер опухоли был одним из факторов риска зрительных нарушений [1]. Для микропролактином эти данные подтверждают низкий риск клинически значимого прогрессирования во время беременности.

Для акушера-гинеколога принципиально различать риск роста опухоли и собственно акушерские исходы. В систематическом обзоре и метаанализе Bandeira и соавт. обобщены данные 52 исследований и 2544 беременностей у женщин с пролактиномами; в целом материнские и перинатальные исходы были благоприятными, а клинически значимое прогрессирование заболевания встречалось редко [1]. Риск симптоматического увеличения опухоли зависит прежде всего от исходного размера и анатомических характеристик аденомы, поэтому результаты, полученные для всей совокупности пролактином, не следует механически переносить на микропролактиномы и макропролактиномы как на однородную группу. Для небольшой интраселлярной микроаденомы при отсутствии компрессионных симптомов приоритетом остается клиническое наблюдение, а не серийное определение пролактина или рутинная нейровизуализация [1, 8, 11].

Безопасность зачатия на фоне каберголина изучена в крупных наблюдательных сериях. Бразильское многоцентровое исследование не выявило очевидного увеличения неблагоприятных материнских и фетальных исходов при беременностях, наступивших на фоне терапии каберголином [14]. После подтверждения беременности при микропролактиноме препарат обычно отменяют, ограничивая экспозицию периодом, необходимым для достижения зачатия. Грудное вскармливание в большинстве случаев допустимо; вопрос о возобновлении агониста дофамина решают после родов с учетом состояния опухоли и планов лактации [5, 8, 11].

Обсуждение. Совокупность современных данных позволяет рассматривать репродуктивную дисфункцию при микропролактиноме прежде всего как функциональное нейроэндокринное нарушение, а не как следствие локального масс-эффекта. Размер аденомы не является надежным суррогатным показателем тяжести нарушения фертильности; клинически более значимы выраженность стойкой гиперпролактинемии, менструально-овуляторный фенотип и восстановление овуляции на фоне терапии.

Модель, включающая kisspeptin-GnRH-систему, точнее отражает патогенез гиперпролактинемического гипогонадизма. Она объясняет сохранение однократных концентраций ЛГ и ФСГ в референсном диапазоне при выраженной овуляторной дисфункции: ключевым нарушением может быть не абсолютный дефицит гонадотропинов, а расстройство их пульсирующей и циклической секреции. Эта концепция согласуется с обратимостью репродуктивных нарушений после нормализации пролактина [4, 6, 15].

Наиболее сложной диагностической ситуацией остается умеренная гиперпролактинемия в сочетании с небольшим очагом гипофиза. Широкое применение

МРТ увеличивает выявляемость инциденталом, тогда как лекарственная гиперпролактинемия и макропролактинемия могут создавать ложное впечатление опухолевого генеза. Следовательно, сочетание повышенного пролактина и микроаденомы недостаточно для установления микропролактиномы. Исключение физиологических, лекарственных и системных причин, оценка макропролактина и сопоставление гормональных данных с МРТ снижают риск гипердиагностики и необоснованного длительного лечения [3, 9, 11, 13].

Для большинства пациенток каберголин остается терапией первой линии, поскольку одновременно обеспечивает биохимический контроль, уменьшение объема опухоли и восстановление гонадной функции. Вместе с тем современные рекомендации расширяют роль хирургического лечения за пределы фармакорезистентности. Метаанализы демонстрируют высокую вероятность стойкой ремиссии после транссфеноидальной аденомэктомии при микропролактиномах, однако недостаток рандомизированных сравнительных данных не позволяет считать операцию универсально предпочтительной стратегией [7, 18, 19]. Выбор между длительной медикаментозной терапией и хирургическим лечением должен быть индивидуализирован.

У пациенток, планирующих беременность, ключевой конечной точкой лечения является восстановление овуляции и фертильности. Нормализация пролактина при сохраняющейся ановуляции не соответствует полному репродуктивному ответу, тогда как овуляция и беременность могут наступить до стабилизации менструального ритма. Поэтому предгравидарное консультирование должно включать оценку овуляторной функции, других факторов бесплодия, сроков планирования беременности и тактики отмены агониста дофамина. При микропролактиноме прогноз беременности в целом благоприятный, а риск клинически значимого роста опухоли низок [1, 5, 8].

При интерпретации данных необходимо учитывать ограничения доказательной базы. Значительная часть исследований хирургического лечения представлена ретроспективными сериями специализированных центров, что повышает риск селекционного смещения и ограничивает экстраполируемость результатов на учреждения с меньшим опытом. Репродуктивные исходы также стандартизированы недостаточно: нормализация пролактина, восстановление менструаций, подтвержденная овуляция и наступление беременности являются различными конечными точками. Механистические данные о kisspeptin преимущественно получены в экспериментальных и трансляционных моделях, поэтому их значение для индивидуального прогнозирования фертильности требует дальнейшей клинической верификации.

Дополнительной проблемой является неоднородность определения репродуктивного успеха. В эндокринологических исследованиях эффективность часто оценивают по нормализации пролактина или восстановлению менструального цикла, тогда как для акушерско-гинекологической практики более значимы подтвержденная овуляция, время до наступления беременности, частота живорождения и потребность во вспомогательных репродуктивных технологиях. Эти исходы представлены в литературе существенно реже и не всегда анализируются отдельно для микро- и макропролактином. В результате высокая биохимическая эффективность терапии не может автоматически интерпретироваться как эквивалент полного восстановления фертильности. Для дальнейших исследований целесообразна унификация репродуктивных конечных точек и стратификация пациенток по размеру опухоли, исходной концентрации пролактина, длительности гиперпролактинемии и сопутствующим факторам бесплодия.

Перспективным направлением является переход от преимущественно опухоль-ориентированной модели к репродуктивно ориентированной стратификации. У женщин репродуктивного возраста следует учитывать не только размеры аденомы и уровень пролактина, но и менструально-овуляторный фенотип, длительность бесплодия, овариальный резерв, сопутствующие эндокринные нарушения и сроки реализации репродуктивных планов. Такая оценка позволяет обоснованнее выбирать между продолжением медикаментозной терапии, хирургическим лечением и последующим применением методов репродуктивной медицины.

Заключение

1. Пролактин-секретирующая микроаденома гипофиза является клинически значимой причиной репродуктивной дисфункции; тяжесть нарушений определяется преимущественно функциональными последствиями гиперпролактинемии, а не размером опухоли.

2. Ключевым патогенетическим механизмом гиперпролактинемического гипогонадизма является нарушение kisspeptin-GnRH-зависимой регуляции с расстройством пульсирующей секреции гонадотропинов, фолликулогенеза и овуляции.

3. Диагноз микропролактиномы требует подтверждения стойкой истинной гиперпролактинемии, исключения физиологических, лекарственных и системных причин и клинко-лабораторной интерпретации МРТ; случайно выявленная микроаденома не должна автоматически рассматриваться как источник повышения пролактина.

4. Каберголин остается предпочтительным агонистом дофамина и у большинства пациенток обеспечивает биохимический контроль и восстановление гонадной функции. Трансфеноидальная хирургия может рассматриваться как альтернативная стратегия у тщательно отобранных пациенток с неинвазивной микропролактиномой в специализированном центре.

5. У женщин репродуктивного возраста эффективность лечения следует оценивать по восстановлению овуляции и фертильности наряду с нормализацией пролактина и контролем опухоли. Планирование беременности требует согласованной тактики акушера-гинеколога, эндокринолога и, при необходимости, нейрохирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bandeira D.B., Alves L.S., Glezer A., Boguszewski C.L., Nunes-Nogueira V.D.S. Disease Activity and Maternal-fetal Outcomes in Pregnant Women With Prolactinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(4):e1241-e1251. doi:10.1210/clinem/dgae821.

2. Chanson P., Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of prolactinomas: the old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101290. doi:10.1016/j.beem.2019.101290.

3. Cozzi R., Auriemma R.S., De Menis E., et al. Italian Guidelines for the Management of Prolactinomas. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023;23(12):1459-1479. doi:10.2174/1871530323666230511104045.

4. Donato J. Jr., Frazão R., Elias C.F. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):587-595.

5. Glezer A., Bronstein M.D. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(1):65-69. doi:10.1007/s11102-019-01010-5.

6. Grattan D.R., Szawka R.E. Kisspeptin and Prolactin. *Semin Reprod Med.* 2019;37(2):93-104. doi:10.1055/s-0039-3400956.

7. Lu J., Cai L., Wu Z., et al. Surgery and Medical Treatment in Microprolactinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:9930059. doi:10.1155/2021/9930059.
8. Luger A., Broersen L.H.A., Biermasz N.R., et al. ESE Clinical Practice Guideline on functioning and nonfunctioning pituitary adenomas in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(3):G1-G33. doi:10.1530/EJE-21-0462.
9. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273-288. doi:10.1210/jc.2010-1692.
10. Molitch M.E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):R205-R213. doi:10.1530/EJE-14-0848.
11. Petersenn S., Fleseriu M., Casanueva F.F., et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19:722-740. doi:10.1038/s41574-023-00886-5.
12. Ryba A., Gonzalez Lopez D., Rotermund R., Flitsch J. Preoperative treatment with dopamine agonist therapy influences surgical outcome in prolactinoma: a retrospective single-center study on 159 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2024;166:316. doi:10.1007/s00701-024-06198-5.
13. Samperi I., Lithgow K., Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *J Clin Med.* 2019;8(12):2203. doi:10.3390/jcm8122203.
14. Sant'Anna B.G., Musolino N.R.C., Gadelha M.R., et al. A Brazilian multicentre study evaluating pregnancies induced by cabergoline in patients harboring prolactinomas. *Pituitary.* 2020;23(2):120-128. doi:10.1007/s11102-019-01008-z.
15. Szukiewicz D. Current Insights in Prolactin Signaling and Ovulatory Function. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):1976. doi:10.3390/ijms25041976.
16. Vilar L., Abucham J., Albuquerque J.L., et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(2):236-263.
17. Vroonen L., Daly A.F., Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20-27. doi:10.1159/000497746.
18. Yagnik K.J., Erickson D., Bancos I., Atkinson J.L.D., Choby G., Peris-Celda M., Van Gompel J.J. Surgical outcomes of medically failed prolactinomas: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24(6):978-988. doi:10.1007/s11102-021-01188-7.
19. Zamanipoor Najafabadi A.H., Zandbergen I.M., de Vries F., et al. Surgery as a Viable Alternative First-Line Treatment for Prolactinoma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e32-e41. doi:10.1210/clinem/dgz144.