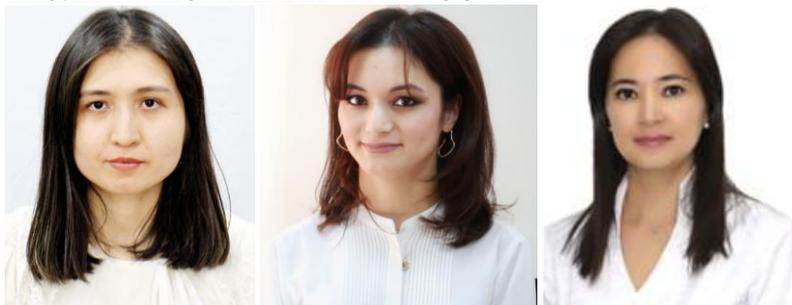


ПРОЛАКТИНОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ



Садриева Севара Содик кизи, Мухаммедаминова Диёра Тимуровна, Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ПРОЛАКТИНОМА ВА ҲОМИЛАДОРЛИК

Садриева Севара Содик кизи, Мухаммедаминова Диёра Тимуровна, Насырова Хуршидахон Кудратуллаевна
Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

PROLACTINOMA AND PREGNANCY

Sadrieva Sevara Sodik kizi, Muhammedaminova Diyora Timurovna, Nasyrova Khurshidakhon Kudratullaevna
Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: s_sadriyeva@mail.ru

Резюме. Пролактиномалар одатда бепуитлиқка олиб келади, бироқ дори-дармон билан даволаниш тугизи қобилиятини тиклашга ёрдам беради. Ҳомиладорлик пайтида пролактинома ҳажми ошиши мумкин (микрпролактиномаларда 2,1% ва макропролактиномаларда 21% га). Агар ҳомиладорлик даврида қўлаш тавсия этилса, допамин агонистлари танлов дорилардир (каберголин ва бромокриптин, хинаголид эса тавсия этилмайди). Ўсимтанинг катталашини гумон қилинган беморларда контрастсиз магнит-резонанс томография (МРИ) тавсия этилади. Ушбу таҳлилий мақолада ҳомиладорликдан олдин ва ҳомиладорлик даврида пролактиномани даволашнинг турли жиҳатлари кўриб чиқилади.

Калит сўзлар: пролактин, гипофиз ўсимтаси, допамин агонисти, ҳомиладорлик, натижа.

Abstract. Prolactinomas typically lead to infertility; however, medical treatment helps restore fertility. The size of a prolactinoma may increase during pregnancy (by 2.1% in microprolactinomas and 21% in macroprolactinomas). Dopamine agonists are the treatment of choice if their use is indicated during pregnancy (cabergoline and bromocriptine, whereas quinagolide is not recommended). Magnetic resonance imaging (MRI) without contrast is indicated for patients with suspected tumor enlargement. This review article discusses various aspects of prolactinoma management before and during pregnancy.

Keywords: prolactin, pituitary tumor, dopamine agonist, pregnancy, outcome.

Пролактин - это полипептидный гормон, синтезируемый и секретируемый лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Основной функцией пролактина является лактация, и она регулируется ингибирующим действием дофамина, вырабатываемого в гипоталамусе. Гиперпролактинемия – наиболее распространенное эндокринное заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, чаще встречающееся у женщин, как правило, в возрасте от третьего до шестого десятилетия жизни, с максимальной распространенностью у женщин в возрасте 25-34 лет [18].

Гиперпролактинемия имеет много причин, в том числе физиологические, фармакологические и патологические причины. Аденомы гипофиза являются наиболее распространенной причиной, если исключить беременность, лекарственные препараты, заболевания щитовидной железы, почек и печени. Девяносто процентов пролактином, называемых микроаденомами, имеют наибольший диаметр менее 1 см [18]. Симптомы, проявляющиеся в широком спектре случаев, обусловлены либо объемным ростом опухоли, либо воздействием высокого уровня пролактина. Общие сим-

птомы включают снижение либидо, бесплодие, олигоменорею/аменорею и галакторею у женщин, тогда как у мужчин они могут проявляться снижением либидо, бесплодием, гинекомастией или импотенцией [16]. Лечение пролактином в основном заключается в медикаментозной терапии, а хирургическое вмешательство показано при некоторых макроаденомах. Хотя и бромокриптин, и каберголин считаются безопасными как для матери, так и для плода, при возможности рекомендуется прекратить их прием до наступления беременности.

Во время беременности необходимо тщательное наблюдение за зрительными симптомами, чтобы выявить небольшой процент пациенток с увеличением опухоли [10].

В данной обзорной статье рассматривается влияние гиперпролактинемии во время беременности, а также вопросы лечения пролактиномы до и во время беременности. Кроме того, анализируется влияние беременности на развитие пролактиномы и безопасность агонистов дофамина для плода и матери.

Обсуждение. Патофизиология пролактином во время беременности. Патофизиология бесплодия, вызванного гиперпролактинемией, в целом недостаточно изучена, и необходимы дополнительные исследования. У женщин хорошо известным следствием гиперпролактинемии является овуляторная дисфункция и укороченная лютеиновая фаза, а также другие нарушения функции яичников [6]. Гиперпролактинемия выявляется у 15-20% женщин, проходящих обследование по поводу бесплодия [3].

Пролактиномы, возникающие из лактотрофных клеток, являются распространенной причиной гиперпролактинемии. Кроме того, пролактиномы являются наиболее распространенным типом опухолей гипофиза и составляют около 40% всех аденом гипофиза [13]. До 90% пролактином - это интраселлярные микроаденомы (<10 мм), а остальные - макроаденомы (≥ 10 мм). Пролактиномы, особенно у женщин, обычно представлены микроаденомами [2].

Беременность вызывает нормальное физиологическое увеличение количества рецепторов эстрогена, экспрессируемых лактотрофами аденом гипофиза. Избыток эстрогена во время беременности может приводить к увеличению размера пролактиномы, её объема и секреторной функции в несколько раз. Особенно это касается макроаденом: риск их увеличения во время беременности составляет до 32% при ранее не оперированных макроаденомах и до 4,8% при прооперированных. Напротив, микроаденомы имеют риск увеличения всего на 3% [7]. Таким образом, высокий риск роста макроаденом, который может привести к значительному массе-эффекту, требует планирования до зачатия и периодического наблюдения как с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и посредством обследования полей зрения во время беременности. Для лечения микроаденом, напротив, такие меры не требуются. Измерение уровня пролактина во время беременности не имеет клинической ценности, так как его уровень не коррелирует напрямую с размером пролактиномы или её функцией в данной ситуации.

В случае значительного увеличения аденомы варианты лечения включают возобновление приёма агонистов дофамина и прерывание беременности путем родоразрешения в зависимости от гестационного возраста. Нейрохирургическое вмешательство после первого триместра, как правило, оправдано лишь в исключительных случаях [11].

Прегравидарная подготовка. Целью лечения аденомы гипофиза, продуцирующей пролактин, до зачатия является нормализация уровня пролактина, уменьшение размера аденомы, восстановление овуляторных менструаций и, как следствие, достижение спонтанного зачатия.

Медикаментозная терапия агонистами дофамина (бромокриптином или каберголином) является основным методом лечения пролактиномы. Бромокриптин восстанавливает овуляторный цикл и уменьшает размер пролактиномы у 80% и 50% пациенток соответственно, тогда как каберголин восстанавливает овуля-

торный цикл и уменьшает размер аденомы более чем в 90% случаев. После нормализации уровня пролактина в сыворотке крови зачатие наступает у 85% пациенток [13].

В клинической практике большинство врачей отдают предпочтение каберголину перед бромокриптином из-за его высокой эффективности в нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения размеров аденомы. Ежедневный приём каберголина по сравнению с приёмом бромокриптина дважды в день, а также меньшее количество побочных эффектов делают каберголин более удобным и предпочтительным. Оба препарата обладают отличным профилем безопасности при умеренных и переносимых побочных эффектах, таких как тошнота, рвота, постуральное головокружение и заложенность носа [5].

Каберголин можно назначать в дозе 0,25 мг два раза в неделю [17], тогда как доза бромокриптина составляет 1,25 мг в сутки дважды в день. Дозу можно повышать каждые 2-3 месяца с целью нормализации уровня пролактина. У пациенток с микроаденомой (<10 мм) попытка зачатия может быть предпринята после нормализации уровня пролактина и восстановления овуляторного цикла. Напротив, у пациенток с макроаденомой уменьшение размера аденомы должно быть задокументировано перед любой попыткой зачатия [9].

Безопасность агонистов дофамина во время беременности. Агонисты дофамина являются препаратами первой линии для лечения пролактиномы благодаря их высокой эффективности в нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и уменьшении размера опухоли. К наиболее часто используемым агонистам дофамина относятся бромокриптин, каберголин и хинаголид. Тем не менее, в клинической практике наибольшее распространение получили бромокриптин и каберголин. Безопасность этих препаратов во время беременности хорошо изучена и подтверждена. Частота таких осложнений, как самопроизвольные аборт, преждевременные роды, внематочная беременность и врождённые пороки развития, не превышает показатели в общей популяции [14].

Кроме того, долгосрочные наблюдения за детьми, чьи матери принимали бромокриптин в течение 9 лет и каберголин в течение 12 лет, не выявили каких-либо физических или когнитивных отклонений [13]. Тем не менее, в литературе описаны отдельные случаи укороченного гестационного возраста у новорождённых, подвергшихся внутриутробному воздействию агонистов дофамина [2].

В рекомендациях Эндокринного общества по клинической практике по ведению и лечению пролактином рекомендуется прекращение приёма агонистов дофамина после установления и подтверждения беременности у пациенток с микропролактиномами или интраселлярными макропролактиномами. В отличие от этого, пациентки с инвазивными макропролактиномами должны продолжать приём этих препаратов под тщательным наблюдением и при регулярных осмотрах [4] (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение каберголина, бромкриптина и хинаголида [1]

Характеристика	Каберголин	Бромкриптин	Хинаголид
Период полувыведения	Длинный	Короткий	Длинный
Переносимость	Лучшая		Лучшая
Выведение	Медленное	Быстрое	Медленное
Аффинность к дофаминовым D2-рецепторам	Высокая	Низкая	Высокая
Классификация Американского управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA)	Класс В	Класс В	Не указано
Австралийская классификация	Класс В	Класс А	Не указано

Ведение во время беременности. Медикаментозное лечение агонистами дофамина. Пациенткам с макропролактиномами рекомендуется прекратить приём агонистов дофамина в связи с низким риском их клинически значимого роста. У пациентов с макроаденомой решение о прекращении приёма агонистов дофамина должно приниматься с учётом локализации опухоли (интраселлярная или внеселлярная), направления её распространения (вверх или вниз) и расстояния до хиазмы зрительного нерва [12]. В случае макропролактиномы низкого риска можно рассмотреть возможность назначения агонистов дофамина при условии тщательного наблюдения. С другой стороны, при инвазивной пролактиноме существует высокий риск развития симптомов во время беременности, поэтому наиболее рекомендуемым подходом является приём агонистов дофамина на протяжении всей беременности [12].

Клиническое и рентгенологическое наблюдение. Основной проблемой как для врача, так и для пациентки является рост опухоли во время беременности. При нормальных обстоятельствах высокий уровень эстрогена, который наблюдается во время беременности, стимулирует рост лактотрофов. Однако исследования показали, что риск симптоматического увеличения микроаденомы составляет всего 2,6%. Почти аналогичный риск (2,8%) наблюдался у пациентов с макроаденомой, перенёвших хирургическое удаление опухоли или лучевую терапию гипофиза. В то же время у пациентов с макроаденомой, которые не получали лучевую терапию, этот риск превышал 30% [2].

Беременным с микропролактиномой рекомендуется проходить клиническое наблюдение в каждом триместре для выявления симптомов, указывающих на увеличение опухоли, таких как головная боль или изменения зрения. Аналогичный клинический мониторинг проводится у пациенток с макропролактиномой низкого риска (интраселлярной), но с добавлением формальной оценки полей зрения каждый триместр и при появлении симптомов. У пациентов с инвазивной макропролактиномой мониторинг проводится чаще — каждые 1–3 месяца, включая клиническое обследование и формальную оценку полей зрения. При появлении новых симптомов или изменении полей зрения проводится неконтрастная МРТ гипофиза и рекомендуется возобновление приёма агонистов дофамина [8].

В редких случаях, когда отсутствует реакция на возобновление приёма агонистов дофамина, клиницисты могут рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства, особенно если пациентка находится во втором триместре беременности, или досроч-

ных родов, если срок беременности составляет 37 недель и более [15].

Грудное вскармливание. Грудное вскармливание разрешено, если во время беременности не использовались агонисты дофамина, так как они не оказывают влияния на ребёнка или рост опухоли [4].

Выводы. Агонисты дофамина (каберголин и бромкриптин, но не хинаголид) являются основой лечения пролактиномы, поэтому случаи пролактиномы всё чаще регистрируются во время беременности. Рекомендуется прекращение приёма агонистов дофамина при микроаденомах и интраселлярных макроаденомах с последующим наблюдением за возможным увеличением опухоли. Наблюдение за зрительными симптомами рекомендуется проводить ежемесячно, а оценку полей зрения — каждый триместр. В некоторых случаях может потребоваться проведение МРТ (без контрастного усиления) в каждом триместре. Продолжение приёма агонистов дофамина следует рассмотреть при экспансивных/инвазивных макроаденомах, а в случае роста опухоли рекомендуется повторное назначение агонистов дофамина. Нейрохирургическое вмешательство требуется редко. Для минимизации осложнений рекомендуется мультидисциплинарный подход.

Литература:

- Abucham J, Bronstein MD, Dias ML. Management of endocrine disease: acromegaly and pregnancy: a contemporary review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1):R1–12. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1059>
- Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol.* 2016;65:265–73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
- Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2001;8(1):3–6. <https://doi.org/10.1007/s11102-005-5079-0>
- Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas in pregnancy: considerations before conception and during pregnancy. *Pituitary.* 2020;23:65–9. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-01010-5>
- Inder WJ, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Med (Kaunas).* 2022;58(8):1095. <https://doi.org/10.3390/medicina58081095>
- Jean WC, Felbaum DR. Fertility, pregnancy, and prolactinoma: a survey of pituitary surgeons' view and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2017;42:198–203. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.029>
- Kim JH, Hur KY, Hong SD, Choi JW, Seol HJ, Nam DH, et al. Serum prolactin level to tumor size ratio as a potential parameter for preoperative differentiation of prolactinomas from hyperprolactinemia-causing non-

- functional pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2022;159:e488–96. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.12.074>
8. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med.* 2020;362(13):1219–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMcп0912025>
9. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Wiener Klin Wochenschr.* 2022;65(17):823–7. <https://doi.org/10.1007/BF01727477>
10. Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: from the wish of conception to lactation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(2):128–34. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.001>
11. 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.* 2021;96(2):273–88. <https://doi.org/10.1210/je.2010-1692>
12. Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol.* 2019;172(5):R205–13. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0848>
13. 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.* 2020;95(6):2672–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2605>
14. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res.* 2019;22:239–46. <https://doi.org/10.1159/000180100>
15. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, 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):236–63. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000032>
16. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and management challenges in prolactinomas. *Neuroendocrinology.* 2019;109(1):20–7. <https://doi.org/10.1159/000497746>
17. 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.* 2024;331:904–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199410063311403>
18. Yatavelli RKR, Bhusal K. Prolactinoma. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022.

ПРОЛАКТИНОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Садриева С.С., Мухаммедаминова Д.Т., Насырова Х.К.

Резюме. Пролактиномы обычно приводят к бесплодию, однако медикаментозное лечение способствует восстановлению фертильности. Размер пролактиномы может увеличиваться во время беременности (на 2,1% при микропролактиномах и на 21% при макропролактиномах). Агонисты дофамина являются препаратами выбора, если их применение показано во время беременности (каберголин и бромокриптин, тогда как прием хинаголида не рекомендуется). Магнитно-резонансная томография без контрастирования показана пациенткам с подозрением на увеличение опухоли). В данной обзорной статье рассматриваются различные аспекты лечения пролактиномы до и во время беременности.

Ключевые слова: пролактин, опухоль гипофиза, агонист дофамина, беременность, исход.