

Ведение беременных с пролактиномой

Расширенный реферат статьи Molitch M.E. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma // Eur J Endocrinol, 2015, Vol. 172 (5), R205–13.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой

Женщины с пролактиномами обычно страдают бесплодием. Агонисты дофамина, как правило, восстанавливают овуляцию и фертильность, лечение ими в большинстве случаев предпочитают трансфеноидальной хирургии из-за более высокой эффективности и безопасности. Каберголину обычно отдают предпочтение над бромокриптином из-за лучшей переносимости и большей эффективности. Оба препарата могут увеличивать частоту спонтанных аборт, преждевременных родов, многоплодных беременностей или врожденных аномалий развития. Известно, что рост опухоли, вызывающий выраженные симптомы и требующий вмешательства, встречается в 2,4 % случаев при наличии микроаденомы, в 21 % — в случае наличия макроаденомы без предшествующей операции или облучения и в 4,7 % случаев макроаденомы с предшествующим оперативным лечением или облучением. Во время беременности женщинам с макроаденомой периодически следует исследовать поля зрения. Если происходит значительный рост опухоли, большинство пациенток хорошо отвечают на повторное назначение агонистов дофамина. Трансфеноидальное удаление опухоли требуется очень редко.

Пролактин и фертильность

У женщин с гиперпролактинемией, как правило, выявляются галакторея, нарушения менструального цикла (обычно аменорея) и бесплодие. В связи с подавлением активности гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) при гиперпролактинемии снижается частота и амплитуда секреторных импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ) [1, 2]. Этот эффект, по-видимому, опосредован на более ранней стадии супрессией синтеза кисспептина — белка, вырабатываемого нейронами дугообразного и перивентрикулярного ядер и стимулирующего секрецию ГнРГ [3]. Гиперпролактинемия ассоциирована с потерей положительного обратного ответа концентрации эстрогенов на секрецию гонадотропинов в середине цикла [4], но опосредован ли этот эффект кисспептином, неизвестно.

Прямые эффекты пролактина на гранулёзные клетки яичников включают стимуляцию экспрессии 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа — фермента, катализирующего заключительный этап биосинтеза прогестерона и секрецию инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) [5, 6]. Пролактин также напрямую подавляет секрецию

прогестерона и эстрогенов яичниками [7]. Кроме того, пролактин способен снижать уровень эстрогенов, воздействуя на активность ароматазы яичников и блокируя стимулирующее влияние фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [8]. Несмотря на то что в малых концентрациях (< 20 нг/мл) пролактин необходим для продукции прогестерона гранулёзными клетками, его повышение при гиперпролактинемии оказывает блокирующий эффект на выработку прогестерона [9].

Наиболее вероятно, что укорочение лютеиновой фазы является первым свидетельством воздействия гиперпролактинемии на нормальный менструальный цикл [10]. У большинства женщин с гиперпролактинемией циклы становятся ановуляторными с последующей аменореей и бесплодием. В объединенной группе женщин с тремя причинами бесплодия (общее число 367) приблизительно у одной трети была диагностирована гиперпролактинемия [11]. Интересно, что у 5,6 % из 1328 женщин с регулярным менструальным циклом, подразумевая наличие овуляторных циклов, и без галактореи среди 1705 пациенток с бесплодием была выявлена гиперпролактинемия. Однако скрининг на макропролактинемия не

проводился [12]. В одном из исследований авторы предположили, что лечение таких пациенток бромокриптином может восстановить фертильность [13]. У некоторых женщин с бесплодием была выявлена транзиторная гиперпролактинемия длительностью 1–2 дня в течение цикла. Такие пациентки могут ответить на лечение агонистами дофамина повышением прогестерона в лютеиновую фазу и улучшением фертильности [14].

Беременность у женщин с пролактиномами

Коррекция гиперпролактинемии агонистами дофамина приводит к восстановлению овуляции у более чем 90 % женщин с аменореей и ановуляцией [15]. Таким образом, агонисты дофамина являются стандартным лечением женщин с гиперпролактинемией, меньшинство с микроаденомами или интраселлярными макроаденомами предпочитает трансфеноидальную хирургию [16]. При ведении беременности у женщин с пролактиномами возникает два важных вопроса:

- 1) влияние агонистов дофамина на течение раннего фетального периода;
- 2) воздействие высоких концентраций циркулирующих эстрогенов на размер пролактиномы.

Влияние агонистов дофамина на развитие плода

В целях максимального сокращения периода воздействия агонистов дофамина на развивающийся плод желательнее знать продолжительность нормального менструального цикла. В силу этого применение механической контрацепции в течение первых двух или трех циклов позволит определить продолжительность межменструального периода. Следовательно, если женщина будет знать о пропуске менструации, тест на беременность может быть произведен в кратчайший срок и агонисты дофамина будут отменены в случае подтверждения беременности. В этом случае агонисты дофамина будут применяться только в течение 3–4 недель гестации. В исследованиях на людях доказано, что бромокриптин проникает через плаценту [17]. То же показано при применении каберголина у животных, однако подобных данных в случае людей недостаточно.

При таком кратковременном, как правило менее 6 недель, применении бромокриптина не выявлено увеличение частоты спонтанных аборт, эктопической беременности, трофобластической болезни, многоплодной бере-

менности или врожденных пороков развития (табл. 1) [18]. В наблюдательном исследовании 64 детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет, матери которых принимали бромокриптин в течение короткого срока в начале беременности, не выявлено влияния препарата на их развитие [19]. Бромокриптин применялся на протяжении всего периода гестации только у немногим более 100 женщин. Кроме крипторхизма в одном случае и косопласти в другом, нарушений развития не зафиксировано [18]. По результатам двух исследований, в которых бромокриптин назначался до абортов на сроке 6–9 недель [20] или 20 недель [21] гестации, не выявлено его влияния на уровень эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерона, дегидроэпиандростерон сульфата, андростендиона, кортизола или человеческого плацентарного лактогена.

Опыт применения каберголина при беременности более ограничен (табл. 1). Известны результаты воздействия препарата на плод или эмбрион в течение первых нескольких недель беременности в более чем 900 случаев. Также не выявлено увеличения распространенности спонтанных аборт, преждевременных родов или многоплодной беремен-

ности (табл. 1) [22–24]. В отношении нарушения развития результаты исходов беременностей известны у 822 женщин: существенные пороки развития выявлены только в 2,4 % случаев [22–24].

Длительные наблюдательные исследования (вплоть до 12 лет) не показали патологии физического или умственного развития у 83 детей, чьи матери получали каберголин [25]. В своем наблюдательном исследовании 88 детей, матери которых принимали каберголин, Lebbe et al. обнаружили незначительное торможение речи у двоих детей и трудности при опорожнении у одного ребенка в возрасте 4 лет [26]. В третьем известном наблюдении 61 ребенка от матерей, принимавших каберголин, Stalldecker et al. сообщили об эпилептических припадках у двоих детей, а также о «первазивном расстройстве развития» и заболевании аутистического спектра у двоих других детей [27]. Данные о применении каберголина на протяжении всей беременности имеются только о 15 женщинах: у 13 из них в срок родились здоровые дети, у одной роды произошли на 36-й неделе, но в одном случае произошла внутриутробная смерть плода на 34-й неделе гестации на фоне тяжелой эклампсии [28]. В табл. 1 также суммированы общепопуляционные данные по исходам беременности в Соединенных Штатах Америки по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила на фоне приема бромокриптина или каберголина [29]. Основываясь на этой информации, нет оснований ожидать увеличения частоты нежелательных исходов беременностей при применении любого из двух препаратов по сравнению с общей популяцией.

В обзоре исходов 176 беременностей на фоне приема хинаголида на протяжении в среднем 37 дней Webster сообщил о 24 случаях спонтанных аборт, одной эктопической беременности и одном мертворожденном на 31-й неделе гестации [30]. Также сооб-

Таблица 1. Суммированные исходы беременностей, которые наступили на фоне приема бромокриптина^a или каберголина^b, по сравнению с данными общей популяции^c

	Бромокриптин, n (%)	Каберголин, n (%)	В норме, %
Беременности	6239 (100)	968 (100)	100
Спонтанный аборт	620 (9,9)	73 (7,5)	10–15
Прерывание	75 (1,2)	63 (6,5)	20
Эктопическая	31 (0,5)	3 (0,3)	1,0–1,5
Трофобластическая болезнь	11 (0,2)	1 (0,1)	0,1–1,5
Роды (известной продолжительности)	4139 (100)	705 (100)	100
Своевременные (> 37 недель)	3620 (87,5)	634 (89,9)	87,3
Преждевременные (< 37 недель)	519 (12,5)	71 (10,1)	12,7
Роды (известен исход)	5120 (100)	629 (100)	100
Один плод	5031 (98,3)	614 (97,6)	96,8
Многоплодие	89 (1,7)	15 (2,4)	3,2
Дети (известны детали)	5213 (100)	822 (100)	100
Здоровые	5030 (98,2)	801 (97,4)	97
С пороками развития	93 (1,8)	21 (2,4)	3,0

^a Данные по бромокриптину [18].

^b Данные по каберголину [22–24].

^c Данные по нормальным родам [29].

^d Одиннадцать из этих прерываний были обусловлены наличием пороков развития.

^e В пяти из этих случаях — мертворождение.

щалося о 9 случаях пороков развития, включая врожденную спинно-мозговую грыжу, трисомию 13 (синдром Патау), синдром Дауна, косолапость, незаращение верхней губы, аринэнцефалию и синдром Зельвегера [30]. Таким образом, хинаголид не является безопасным для плода препаратом.

Очевидно, что бромокриптин обладает наибольшей доказательной базой в отношении безопасности применения при беременности. Объем данных по использованию каберголина во время беременности меньше, но на сегодняшний день не существует доказательств его пагубного влияния на развитие плода. Риск пороков развития при применении любого из двух препаратов не выше, чем в общей популяции.

Влияние беременности на размер пролактиномы

Возрастающие концентрации эстрогенов, продуцируемые плацентой, стимулируют гиперплазию лактотрофов и постепенное увеличение уровня пролактина на протяжении беременности [31]. Повышение уровня пролактина необходимо для подготовки молочных желез к лактации. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) видно постепенное увеличение размеров гипофиза на протяжении беременности начиная со второго месяца и достигая пикового значения (до 12 мм) в первую неделю послеродового периода [32].

Пролактинома может увеличиться в течение беременности (рис. 1) в результате как стимулирующего влияния высоких концентраций эстрогенов, так и прекращения приема агонистов дофамина, которые могли приводить к сокращению размеров опухоли до беременности. В данном обзоре литературы объединены результаты исследований, анализирующих риск сопровождающейся клинической симптоматикой увеличения опухоли у женщин с микро- и макропролактиномами (табл. 2). Включенные в обзор данные разнородные,

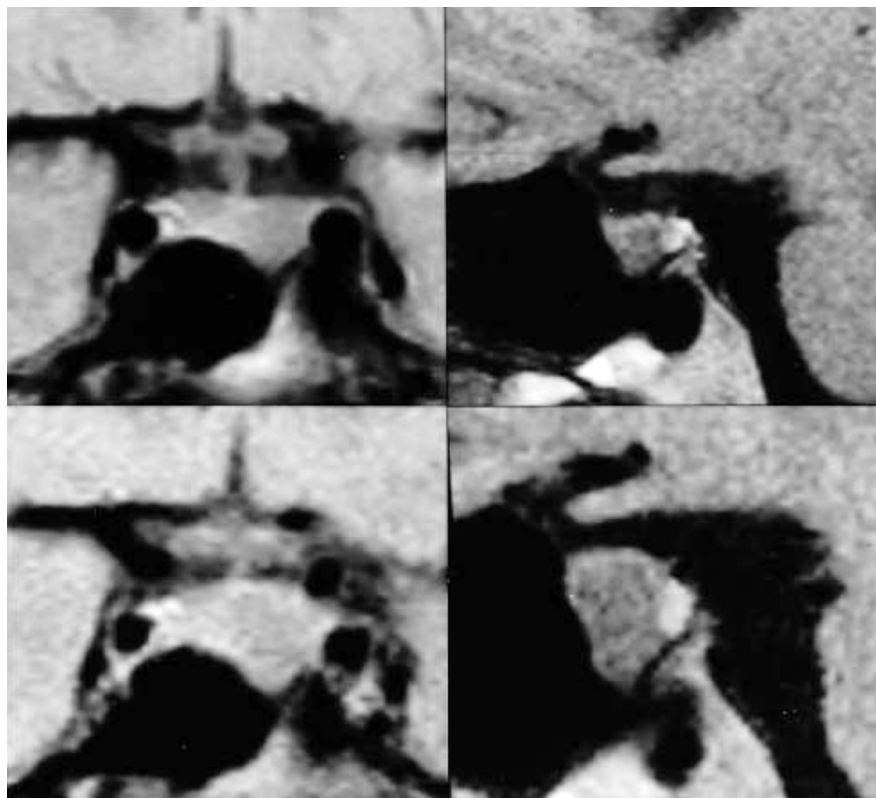


Рисунок. Коронарный (слева) и сагитальный (справа) МРТ-срезы интраселлярной пролактин-секретирующей макроаденомы у женщины до зачатия (выше) и через 7 месяцев гестации (ниже). Следует отметить значительный рост опухоли при сканировании на более позднем сроке, когда пациентка предъявляла жалобы на головные боли [55]

Таблица 2. Увеличение пролактином в течение беременности

Ссылка	Микроаденома		Макроаденома		Макроаденома после предшествующей терапии	
	общее	нет увеличения	общее	нет увеличения	общее	нет увеличения
33	85	5	46	20	70	5
34	246	4	45	7	46	2
35	26	3	4	2	5	0
36	8	1	1	0	4	0
37	54	0	4	4	0	0
38	22	2	3	1	2	0
39	16	0	0	0	0	0
40	5	0	3	1	0	0
41	48	1	30	11	21	0
25	56	0	29	0	0	0
26	45	2	15	3	0	0
27	47	0	34	0	0	0
23	76	0	10	0	0	0
24*	30	0	14	1	0	0
Общее	764	18 (2,4 %)	238	50 (21,0 %)	148	7 (4,7 %)

* Анализ роста опухоли по данным этой группы — личная корреспонденция от D. Maiter.

так как некоторые датируются 1970-ми гг., когда аппараты компьютерной томографии только начинали использовать. Несмотря на то что были включены клинические случаи и результаты некоторых ранних работ с малым

объемом выборки, данные, полученные в ходе исследований после 1985 г., включались только при наличии 5 и более клинических случаев [23–27, 35–41]. С учетом пациенток со значимым увеличением опухоли критерии включе-

ния достаточно сильно варьировали, и в большинстве приведенных случаев симптомы представляли собой сильные головные боли нарастающего характера и/или нарушение полей зрения. Бессимптомное увеличение размеров опухоли без нарушения полей зрения, выявленное при компьютерной томографии, в данном обзоре не принималось во внимание. Более того, в некоторых случаях беременность не достигала своевременного разрешения, и осталось неясным, каким образом производилась оценка вероятной динамики размеров опухоли. В табл. 2 приводятся обобщенные результаты, которые должны оцениваться с учетом вышеизложенных ограничений.

Риск роста опухоли, сопровождающегося клиническими симптомами, в случае наличия микроаденомы составил 2,4 % (18/764), при макроаденоме без предшествующей операции или облучения — 21 % (50/238), а в случае макроаденомы с предшествующим оперативным лечением или облучением — 4,7 % (7/148). Рутинная МРТ была выполнена между 24-й и 32-й неделями гестации 34 женщинам, которые прекратили прием каберголина после диагностирования беременности. По результатам у 5 из 12 пациенток с макропролактиномами размер опухоли не изменился, у троих выявлено увеличение менее 5 мм, у четверых увеличение размера более 5 мм, у 9 из 22 с микроаденомами размер опухоли не изменился, у троих наблюдалось уменьшение размеров опухоли, у 8 — увеличение менее 5 мм, а у двоих выявлено повышение более 5 мм в размере [26]. В одном контролируемом исследовании с участием 22 женщин предшествующее лечение бромокриптином в течение более 12 месяцев снижало риск увеличения опухоли [35]. Однако результаты данного исследования нуждаются в подтверждении в ходе других исследований с бромокриптином или каберголином. Во многих случа-

ях увеличения размеров опухоли возобновление приема агонистов дофамина, обычно бромокриптина, успешно устраняло проблему, и операция требовалась крайне редко. В остальных случаях медикаментозная терапия и операция не назначались. Прием каберголина был возобновлен в 6 случаях в связи с головными болями и/или угрожающим потерей зрения увеличением размеров аденомы [24, 25].

У некоторых пациенток уровень пролактина и размеры опухоли после родов, как ни странно, уменьшились по сравнению со значениями до беременности [42]. По данным Domingue et al., среди 56 женщин с гиперпролактинемией у 23 были нормальные уровни пролактина после родов, у 33 сохранялась гиперпролактинемия, а у 31 % произошло снижение уровня пролактина более чем на 50 % [24]. Таким образом, многим женщинам с гиперпролактинемией в связи с восстановлением овуляторных циклов после родов может не потребоваться возобновление приема агонистов дофамина. Ikegami et al. показали, что у пациенток после успешного трансфеноидального удаления опухоли в послеродовом периоде уровень пролактина был ниже, чем у женщин после операции в сочетании с терапией бромокриптином или у женщин, находившихся только на консервативной терапии бромокриптином и имевших снижение лактации [44]. Авторы также выяснили, что кормление грудью не приводит к значительному повышению уровня пролактина или возникновению головных болей или нарушений полей зрения, что предполагает увеличение размеров опухоли [44]. Следовательно, грудное вскармливание не должно ограничиваться, но агонисты дофамина не следует назначать до добровольного завершения этого периода.

Рекомендации по ведению беременности

При ановуляции у женщин с пролактин-секретирующими микроаденомами методами лечения для

восстановления фертильности являются агонисты дофамина или селективная трансфеноидальная аденомэктомия. В связи с эффективностью в отношении восстановления овуляции и очень низким (2,4 %) риском увеличения размеров опухоли обычно предпочитают агонисты дофамина. Профиль безопасности каберголина аналогичен таковому у бромокриптина, более того, каберголин является более эффективным при меньшем количестве побочных эффектов. Из-за различий в объеме доказательной базы по безопасности двух препаратов в некоторых странах каберголин не разрешен к применению у женщин, планирующих беременность, а клиницисту следует уточнять наличие такого разрешения в своей стране. Напротив, трансфеноидальная хирургия приводит к стойкой нормализации уровня пролактина лишь в 60 % случаев и ассоциирована с некоторым процентом осложнений и летальности [45]. С помощью как агонистов дофамина, так и хирургии удастся добиться беременности у более 85 % женщин [15, 25, 43]. В редких случаях отсутствия ответа на оба варианта лечения могут потребоваться дополнительные препараты для стимуляции овуляции, такие как кломифена цитрат или человеческий хорионический гонадотропин [46], или вспомогательные репродуктивные технологии. Вероятность увеличения размеров опухоли намного ниже риска осложнений радиотерапии, в особенности гипопитуитаризма, в связи с чем радиотерапия при планировании беременности не показана [47].

При ведении беременности у женщины с микроаденомой, получающей только агонисты дофамина, необходимо рутинное клиническое наблюдение без измерения уровня пролактина. В норме происходит увеличение уровня пролактина во время беременности, но повышение пролактина не всегда свидетельствует об увеличении размеров пролактиномы, и при росте размеров опухоли уро-

вень пролактина может не измениться [48]. В течение первых 6–10 недель после прекращения приема агонистов дофамина при наступлении беременности уровень пролактина повышается, в дальнейшем дополнительного увеличения его концентрации не происходит [49]. Следовательно, периодическое исследование уровня пролактина не имеет диагностической ценности и может ввести в заблуждение. Повышение пролактина не является достоверным признаком увеличения размеров опухоли, вследствие чего может стать причиной беспричинного беспокойства. Напротив, отсутствие увеличения концентрации пролактина может ложно обнадежить пациентку с головными болями или другими признаками увеличения размеров опухоли. Рутинное исследование полей зрения экономически нецелесообразно, так как рост опухоли происходит редко. Периметрия и МРТ должны проводиться только при наличии симптомов увеличения опухоли и возможности лечения. Данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии МРТ на развитие плода, не существует [50]. Тем не менее оптимальный срок проведения МРТ и применения контрастного вещества с гадолинием во время беременности до сих пор остается предметом дискуссии среди радиологов. Однако при наличии головных болей, которые могут иметь неспецифический характер, важно уточнить выраженность увеличения размеров опухоли до начала лечения агонистами дофамина или операции. Внезапная головная боль может быть вызвана апоплексией гипофиза, что может потребовать совершенно другой тактики ведения, включая заместительную терапию гормональными препаратами при наличии гипопитуитаризма [51]. Для дифференциальной диагностики между кровоизлиянием в опухоль и увеличением ее размеров целесообразно проведение МРТ [51].

Ведение пациентки с макроаденомой малых размеров и интраселлярным ростом может не от-

личаться от такового при микроаденоме, т. е. показано назначение агонистов дофамина. Риск того, что такая опухоль увеличится достаточно для того, чтобы вызвать клинически значимые осложнения, немногим выше, чем у пациенток с микроаденомами.

У женщины с макроаденомой большего размера, в особенности при супраселлярном распространении, риск клинически значимого увеличения опухоли в период беременности при лечении только агонистами дофамина составляет 23 %. МРТ должна быть проведена до наступления беременности, по возможности с описанием фактов любого предшествующего уменьшения размеров опухоли для сравнения с данными МРТ в течение беременности. Не существует единого оптимального терапевтического подхода при ведении таких пациенток, решение должно быть строго индивидуальным и принятым пациенткой после доступного и задокументированного обсуждения различных вариантов лечения. Данная беседа имеет смысл, если пациентка отвечала на терапию агонистами дофамина. Если лечение агонистами дофамина было неэффективным, необходима операция. Наиболее частой тактикой ведения пациентки, отвечающей на терапию агонистами дофамина, является прекращение приема препаратов после диагностирования беременности, как в случае наличия микроаденомы. Другим методом является трансфеноидальное удаление опухоли с максимальной осторожностью по отношению к здоровой ткани гипофиза. Это снижает риск увеличения опухоли, хотя имеются данные о случаях роста опухоли после операции в течение беременности [52]. При частичном удалении опухоли с целью уменьшения ее размеров требуется назначение агонистов дофамина для нормализации уровня пролактина и восстановления овуляции. Третий подход, предполагающий применение агонистов дофамина на протяжении всей беременности, использовал-

ся, но данные о влиянии длительного приема этих препаратов на плод, как сообщалось ранее, крайне скудные. Таким образом, такой подход не может быть с уверенностью рекомендован при ведении беременных женщин с пролактиномами. Однако имеющиеся данные являются ободряющими и не оправдывают проведение аборта у женщины, принимающей каберголин или бромокриптин.

Особыми случаями являются пациентки с очень крупными опухолями с исходно низкими темпами роста и постепенным возникновением, а зачастую отсутствием последствием давления опухоли на окружающие структуры мозга. При этом если наблюдалось стойкое существенное уменьшение размеров опухоли на фоне приема агонистов дофамина, то внезапная отмена препаратов может вызвать резкое увеличение размеров опухоли с потенциальным риском давления на окружающие структуры. Следует признать, что это имеет только теоретическую основу, так как сообщений о подобных отрицательных исходах не было.

Пациентки с макроаденомами после оперативного лечения или приема агонистов дофамина нуждаются в пристальном наблюдении с обязательным исследованием полей зрения каждые 1–3 месяца. Периодическое проведение МРТ ограничено случаями появления симптомов увеличения опухоли и/или данных за нарушение полей зрения или в обоих случаях, как было сказано выше, у пациенток с микроаденомами. Для выявления асимптоматического увеличения опухоли в послеродовом периоде целесообразно проведение МРТ.

Вероятно, агонисты дофамина наносят меньший вред матери и ребенку, чем хирургическое вмешательство. Описано много случаев резкого уменьшения размеров опухоли после возобновления приема агонистов дофамина, не сопровождавшегося побочными эффектами. Любой вид хирургического лечения в 1,5 раза увели-

чивает количество самопроизвольных выкидышей в первом триместре и в 5 раз — во втором триместре, однако не повышает риск врожденных пороков развития [53]. В силу вышесказанного возобновление агонистов дофамина предпочитают хирургической декомпрессии. Тем не менее требуется внимательное наблюдение пациенток, принимающих агонисты дофамина. Операция или родоразрешение (в случае достижения соответствующего срока гестации) выполняются при отсутствии ответа на терапию агонистами дофамина или при ухудшении зрения.

Almalki et al. недавно продемонстрировали, каким образом вышесказанные рекомендации в действительности выполняются в реальной клинической практике. Осуществлено анкетирование и сбор ответов эндокринологов в нескольких провинциях Канады на три вопроса: 1) микроаденома, 2) макроаденома или 3) большая макроаденома (2,9 см) [54]. Прекращение приема агонистов дофамина после диагностирования беременности было рекомендовано в 94 % случаев при наличии микроаденомы, но в 65 % случаев при наличии макроаденомы и только в 18 % — при большой макроаденоме. Регулярное исследование полей зрения рекомендовано осуществлять 32 % пациенток с микроаденомами, 60 % — с макроаденомами и 94 % при наличии большой макроаденомы. Регулярное проведение МРТ было рекомендовано 30 % женщин с макроаденомами и в 49 % случаев с большими макроаденомами.

Выводы

Лечение агонистами дофамина обычно восстанавливает овуляцию и фертильность. Каберголин в большинстве случаев предпочитают бромкриптину из-за более высокого соотношения терапевтической эффективности и тяжести побочных эффектов. Исследования обоих лекарств не выявили увеличения спонтанных абортов, преждевременных родов, многоплодной беременности

или врожденных пороков развития по сравнению с данными в общей популяции. Клинически значимый рост опухоли может произойти у 2,4 % женщин с микроаденомами и в 21 % случаев наличия макроаденомы без предшествующего аблятивного лечения. Женщинам с макроаденомами требуется периодическое исследование полей зрения на протяжении беременности, и, если развиваются нарушения полей зрения или прогрессирующие головные боли, необходимо проведение МРТ. Возобновление приема агонистов дофамина при появлении симптомов роста опухоли обычно приводит к уменьшению ее размеров. Альтернативой является родоразрешение при соответствующем сроке беременности. Уменьшение размеров опухоли хирургическим путем редко бывает необходимым.

До сих пор остается несколько вопросов по ведению женщин с пролактиномами при планировании беременности. Около 18 % случаев резистентны к действию каберголина и требуют назначения больших, чем обычно, доз препарата для достижения нормального уровня пролактина и восстановления овуляции [25]. Для назначения каберголина в больших дозах как на короткий, так и на долгосрочный период требуется дополнительная информация по безопасности препарата. Случаи большой макроаденомы, существенно уменьшившейся в размерах на фоне приема агонистов дофамина, после резкой отмены препаратов при одновременном повышении концентрации эстрогенов представляют особый интерес. Также необходима дополнительная информация по безопасности проведения МРТ и введения гадолиния в течение беременности.

Литература

1. Sauder SE, Frager M, Case GD, Kelch RP & Marshall JC. Abnormal patterns of pulsatile luteinizing hormone secretion in women with hyperprolactinemia and amenorrhea: responses to bromocriptine // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1984, 59, 941–948.

2. Winters SJ & Troen P. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinaemia // *Clinical Endocrinology*, 1984, 21, 257–263.
3. Brown RS, Herbison AE & Grattan DR. Prolactin regulation of kisspeptin neurons in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression // *Journal of Neuroendocrinology*, 2014, 26, 898–908.
4. Glass MR, Shaw RW, Butt WR, Edwards RL & London DR. An abnormality of oestrogen feedback in amenorrhoea-galactorrhoea. *BMJ* 1975 3 274–275.
5. Feltus FA, Groner B & Melner MH. Stat5-mediated regulation of the human type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene: activation by prolactin // *Molecular Endocrinology*, 1999, 13, 1084–1093.
6. Ramasharma K & Li CH. Human pituitary and placental hormones control human insulin-like growth factor II secretion in human granulosa cells // *PNAS*, 1987, 84, 2643–2647.
7. Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K & Oouchi H. Prolactin indirectly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17 β -estradiol in the human ovary // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1982, 54, 1246–1250.
8. Dorrington JH & Gore-Langton RE. Antigonadal action of prolactin: further studies on the mechanism of inhibition of follicle-stimulating hormone-induced aromatase activity in rat granulosa cell cultures // *Endocrinology*, 1982, 110, 1701–1707.
9. McNatty KP. Relationship between plasma prolactin and the endocrine microenvironment of the developing human antral follicle // *Fertility and Sterility*, 1979, 32, 433–438.
10. Seppala M, Ranta T & Hirvonen E. Hyperprolactinaemia and luteal insufficiency // *Lancet*, 1976, 1, 229–230.
11. Molitch ME & Reichlin S. Hyperprolactinemic disorders // *Disease-a-Month*: DM, 1982, 28 1–58.
12. Souter I, Baltagi LM, Toth TL & Petrozza JC. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility // *Fertility and Sterility*, 2010, 94, 1159–1162.
13. Skrabanek P, McDonald D, de Valera E, Lanigan O & Powell D. Plasma prolactin in amenorrhoea, infertility, and other disorders: a retrospective study of 608 patients // *Irish Journal of Medical Science*, 1980, 149, 236–245.
14. Huang KE, Bonfiglio TA & Muechler EK. Transient hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency // *Obstetrics and Gynecology*, 1991, 78, 651–655.
15. Gillam MP, Molitch MP, Lombardi G & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrine Reviews*, 2006, 27, 485–534.

16. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, Brue T, Cappabianca P, Colao A, Fahlbusch R et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // *Clinical Endocrinology*, 2006, 65, 265–273.
17. Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Brancioni F, Buzzoni P, Martorana G, Scarselli GF & Del Pozo E. A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal and amniotic compartments // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1979, 48, 9–12.
18. Krupp P, Monka C & Richter K. The safety aspects of infertility treatments. In Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, p 9. Rio de Janeiro, Brazil, 1988.
19. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, Leleu MF, Merceron RE & Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers // *Hormone Research*, 1985, 22, 239–246.
20. Ylikorkala O, Kivinen S & Ronnberg L. Bromocriptine treatment during early human pregnancy: effect on the levels of prolactin, sex steroids and placental lactogen // *Acta Endocrinologica*, 1980, 95, 412–415.
21. Lehmann WD, Musch K & Wolf AS. Influence of bromocriptine on plasma levels of prolactin and steroid hormones in the 20th week of pregnancy // *Journal of Endocrinological Investigation*, 1979, 2, 251–255.
22. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. Best Practice & Research // *Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 25, 885–896.
23. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LF, Guerra E, Gasperi M, Pivonello R & Colao A. Results of a single-center 10-year observational survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, 98, 372–379.
24. Domingue M-E, Devuyf F, Alexopoulou O, Corvillain B & Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: a study on 73 patients // *Clinical Endocrinology*, 2014, 80, 642–648.
25. Ono M, Miki N, Amano K, Kawamata T, Seki T, Makino R, Takano K, Izumi S, Okada Y & Hori T. High-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95, 2672–2679.
26. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P & Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women // *Clinical Endocrinology*, 2010, 73, 236–242.
27. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman MA, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, Chervin A, Danilowicz K, Diez S, Fainstein-Day P et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature // *Pituitary*, 2010, 13, 345–350.
28. Glezer A & Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy // *Endocrine*, 2014, 47, 64–69.
29. Canfield MA, Honelin MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA et al. National estimates and race/ethnic specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. Birth Defects Research. Part A // *Clinical and Molecular Teratology*, 2006, 76, 746–756.
30. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drug Safety*, 1996, 14, 228–238.
31. Tyson JE & Friesen HG. Factors influencing the secretion of human prolactin and growth hormone in menstrual and gestational women // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1973, 116, 377–387.
32. Elster AD, Sanders TG, Vines FS & Chen MY. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging // *Radiology*, 1991, 181, 531–535.
33. Gemzell C & Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma // *Fertility and Sterility*, 1979, 31, 363–372.
34. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman // *New England Journal of Medicine*, 1985, 312, 1364–1370.
35. Holmgren U, Bergstrand G, Hagenfeldt K & Werner S. Women with prolactinoma – effect of pregnancy and lactation on serum prolactin and on tumour growth // *Acta Endocrinologica*, 1986, 111, 452–459.
36. Ampudia X, Puig-Domingo M, Schwarzstein D, Corcoy R, Espinos JJ, Calaf-Alsina J & Webb SM. Outcome and long-term effects of pregnancy in women with hyperprolactinemia // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 1992, 46, 101–107.
37. Kupersmith MJ, Rosenberg C & Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas // *Annals of Internal Medicine*, 1994, 121, 473–477.
38. Rossi AM, Vilska S & Heinonen PK. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 1995, 63, 143–146.
39. Badawy SZ, Marziale JC, Rosenbaum AE, Chang JK & Joy SE. The longterm effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas – the value of radiologic studies // *Early Pregnancy: Biology and Medicine*, 1997, 3, 306–311.
40. Mallmann ES, Nagel A & Spritzer PM. Pregnancy in hyperprolactinemic women // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2002, 81, 265–267.
41. Bronstein MD, Salgado LR & Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: the special case of management of the pregnant woman // *Pituitary*, 2002, 5, 99–107.
42. Crosignani PG, Mattei AM, Scarduelli C, Cavioni V & Boracchi P. Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? // *Human Reproduction*, 1989, 4, 910–912.
43. Samaan NA, Schultz PN, Leavens TA, Leavens ME & Lee YY. Pregnancy after treatment in patients with prolactinoma: operation versus bromocriptine // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1986, 155, 1300–1305.
44. Ikegami H, Aono T, Koizumi K, Koike K, Fukui H & Tanizawa O. Relationship between the methods of treatment for prolactinomas and the puerperal lactation // *Fertility and Sterility*, 1987, 47, 867–869.
45. Laws ER Jr, Fode NC, Randall RV, Abboud CF & Coulam CB. Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors // *Journal of Neurosurgery*, 1983, 58, 685–688.
46. McGarrigle HH, Sarris S, Little V, Lawrence D, Radwanska E & Swyer GI. Induction of ovulation with clomiphene and human chorionic gonadotrophin in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1978, 85, 692–697.
47. Littlely MD, Shalet SM, Beardwell CG, Ahmed SR, Applegate G & Sutton ML. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults // *Quarterly Journal of Medicine*, 1989, 70, 145–160.
48. Divers WA Jr & Yen SS. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy // *Obstetrics and Gynecology*, 1983, 62, 425–429.
49. Narita O, Kimura T, Sukanuma N, Osawa M, Mizutani S, Masahashi T, Asai M & Tomoda Y. Relationship between maternal prolactin levels during pregnancy and lactation in women with pituitary adenoma // *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1985, 37, 758–762.
50. Kok RD, de Vries MM, Heerschap A & van den Berg PP. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study // *Magnetic Resonance Imaging*, 2004, 22, 851–854.
51. Couture N, Aris-Jilwan N & Serri O. Apoplexy of a microprolactinoma during pregnancy: case report and review of the literature // *Endocrine Practice*, 2012, 18, e147–e150.
52. Belchetz PE, Carty A, Clearkin LG, Davis JC, Jeffries RV & Rae PG. Failure of prophylactic surgery to avert massive pituitary expansion in pregnancy // *Clinical Endocrinology*, 1986, 25, 325–330.
53. Brodsky JB, Cohen EN, Brown BW Jr, Wu ML & Whitcher C. Surgery during pregnancy and fetal outcome // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1980, 138, 1165–1167.
54. Almalki MH, Ur E, Johnson M, Clarke DB & Imran SA. Management of prolactinomas during pregnancy — a survey of four Canadian provinces // *Clinical and Investigative Medicine*, 2012, 35, E96–E104.
55. Molitch ME. Medical treatment of prolactinomas // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1999, 28, 143–170.