

© А.Р. Касумова,  
М.В. Бондаренко, В.В. Потин

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д.О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

## ПРОЛАКТИНОМА И БЕРЕМЕННОСТЬ

■ Проанализировано течение 117 беременностей у 70 женщин с пролактиномами гипофиза. Частота самопроизвольных выкидышей (26,4 %) и нефропатии (25,0 %) не зависела от размеров и функциональной активности аденом. Прием бромокриптина снижал частоту самопроизвольных выкидышей. Повторное обследование через  $12,5 \pm 0,9$  месяца после родов выявило уменьшение средних размеров аденом и их функциональной активности.

■ **Ключевые слова:** пролактинома; беременность; агонисты дофамина

Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) являются частой причиной гормональной недостаточности яичников, проявляющейся нарушением менструального цикла, лактореей и бесплодием. В зависимости от размеров аденомы разделяют на микропролактиномы (опухоли диаметром менее 10 мм) и макропролактиномы (опухоли диаметром более 10 мм). Рост аденомы за пределы турецкого седла может приводить к сдавлению соседних структур головного мозга и появлению неврологической симптоматики (головная боль, головокружение). Сдавление перекреста зрительных нервов приводит к сужению полей зрения по типу битемпоральной гемианопсии. Содержание пролактина в крови при пролактиномах, как правило, превышает 1500–2000 мМЕ/л. Подтверждают диагноз с помощью компьютерной рентгеноматомографии или магнитно-резонансной томографии гипоталамо-гипофизарной области.

С внедрением в клиническую практику агонистов дофамина, в первую очередь бромокриптина, появилась возможность восстанавливать полноценный овуляторный цикл у больных с гиперпролактинемической недостаточностью яичников. Многолетний опыт показал, что индукция овуляции бромокриптином у женщин с пролактиномами не увеличивает частоту многоплодной беременности и пороков развития плода и новорожденного. При наступлении беременности прием бромокриптина прекращают [9, 11, 13], иногда дозу препарата постепенно уменьшают и полностью отменяют к концу первого триместра беременности [1]. При макропролактиномах может потребоваться продолжение терапии бромокриптином на более поздних сроках беременности.

Сведения о влиянии пролактинсекретирующей аденомы на течение беременности противоречивы [4]. Одни авторы [6, 7, 8] не нашли заметных особенностей течения беременности у женщин с пролактиномами, другие [5] выявили повышенную частоту невынашивания и нефропатии у женщин с индуцированной бромокриптином беременностью.

Во время физиологической беременности плацентарные эстрогены оказывают стимулирующее действие на лактотропную функцию гипофиза. За счет гиперплазии лактотрофов гипофиз увеличивается в размерах, а содержание пролактина в крови постепенно увеличивается, достигая максимальных значений (6000 мМЕ/л и более) к 35–36 неделям беременности. В этой связи можно было бы ожидать закономерного увеличения пролактинсекретирующих аденом во время беременности. В действительности при беременности отмечается увеличение микропролактином лишь у 1,6–5,5 % больных. Увеличение размеров макропролактином во время беременности происходит, вероятно, чаще — у 15,5–23,0 % женщин [10, 12]. Считается, что наличие пролактиномы не является показанием к оперативному родоразрешению и основанием к подавлению лактации после родов.

**Цель исследования** состояла в изучении особенностей течения беременности и родов у женщин с пролактиномами, а также влия-

ния беременности на размеры и функциональную активность пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 70 женщин с пролактиномами. Возраст обследованных больных колебался от 20 до 38 лет ( $28,9 \pm 0,5$  года). Продолжительность заболевания варьировала от 3 месяцев до 22 лет и в среднем составила  $2,8 \pm 0,2$  года. Возраст менархе у обследованных больных колебался от 11 до 18 лет и в среднем составил  $13,2 \pm 0,2$  года, что не превышало статистически достоверно этот показатель у женщин группы сравнения ( $13,9 \pm 2,4$  года). Регулярный менструальный цикл до наступления беременности имелся у четырех (5,7 %) больных с пролактиномой гипофиза. Нарушения менструального цикла проявлялись опсоменореей (52,8 %) и аменореей (41,4 %). До наступления беременности лакторея I–II степени имелась у 35 женщин, III степени — у 9 женщин. Беременность наступила на фоне терапии агонистами дофамина. Двум больным проводилась стимуляция овуляции кломифенцитратом. Следует отметить, что рефрактерность к бромокриптину была выявлена у двух женщин, в связи с чем им проводилась терапия норпролаком и достинексом. У двух женщин с макропролактиномой имелась асимметричная битемпоральная гемианопсия. Десять больных (3 женщины с микроаденомой и 7 с макроаденомой) в прошлом подверглись оперативному вмешательству на гипофизе. У двух больных с макроаденомой гипофиза хирургическое лечение сочеталось с лучевой терапией. Одной больной с микропролактиномой в прошлом проведена терапия пучком протонов высокой энергии. Предшествующее хирургическое вмешательство и лучевая терапия у обследованных больных не привели к ремиссии заболевания.

Микроаденомы имелись у 51 больной, макроаденомы — у 19 женщин. Размеры пролактином до беременности варьировали от 3 мм до 42 мм ( $9,2 \pm 1,0$  мм). Средний размер опухоли у больных с микроаденомой гипофиза составил  $5,0 \pm 0,3$  мм, с макроаденомой —  $18,0 \pm 1,8$  мм. Уровень пролактина в крови больных варьировал от 900 мМЕ/л до 10000 мМЕ/л и в среднем составил  $3361,8 \pm 307,2$  мМЕ/л.

Группу сравнения составили 22 беременные женщины без гиперпролактинемической недостаточности яичников в анамнезе. Их возраст варьировал от 18 до 39 лет и в среднем составил  $26,7 \pm 2,8$  года.

Содержание пролактина в крови определяли иммуноферментным методом с использованием

стандартных наборов фирмы «Алкор-Био» (Россия). Компьютерную томографию и/или магнитно-резонансную томографию гипоталамо-гипофизарной области проводили до наступления беременности и после завершения кормления ребенка грудью (в среднем через  $12,5 \pm 0,9$  месяца).

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной программы SPSS (Версия 6.0) на персональном компьютере методом вариационной статистики. Проверку гипотез о равенстве двух средних проводили с помощью критерия Стьюдента и критерия согласия  $\chi^2$ . Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Проанализировано течение и исходы 117 беременностей у 70 больных с пролактиномами. Токсикоз беременных наблюдался у 38 (32,4  $\pm$  4,3 %) женщин, что незначительно превышало соответствующий показатель в группе сравнения (27,3  $\pm$  9,5 %). Угроза невынашивания беременности имелась у 56 (47,8  $\pm$  4,6 %) женщин с пролактиномой гипофиза, что достоверно ( $p < 0,01$ ) превышало этот показатель в группе сравнения (18,2  $\pm$  8,2 %). Наиболее часто признаки угрозы прерывания беременности появлялись в I триместре, с прогрессированием беременности частота угрожающего выкидыша уменьшалась. Более чем у трети (37,6  $\pm$  5,9 %) больных с пролактиномами I триместр беременности осложнялся или неразвивающейся беременностью, или самопроизвольным выкидышем (рис. 1). Во второй половине беременности частота отеочной формы гестоза не превышала заметно соответствующий показатель в группе сравнения, тогда как частота нефропатии составила 25,0  $\pm$  5,2 % (в группе сравнения отсутствовала). Гипертензивные формы гестоза имелись у 14 (20,0  $\pm$  4,8 %) женщин с пролактиномами (в группе сравнения отсутствовали,  $p < 0,03$ ). У 10,2  $\pm$  8,2 % больных беременность осложнялась многоводием. Анемия беременных встречалась с приблизительно одинаковой частотой в группах обследованных женщин (29,4  $\pm$  5,5 % и 31,8  $\pm$  9,9 %, соответственно). Терапия бромокриптином была продолжена у 72 больных в течение I триместра беременности. У 43,1  $\pm$  5,8 % из них наблюдался токсикоз беременных, что достоверно ( $p < 0,01$ ) превышало этот показатель (15,6  $\pm$  5,4 %) у больных, не получавших бромокриптин. Бромокриптин обладает рядом побочных действий, наиболее выраженными из которых являются диспептические расстройства. Вероятно, это побочное действие препарата проявляется особо остро при беременности и провоцирует клинические проявления токсикоза [2].

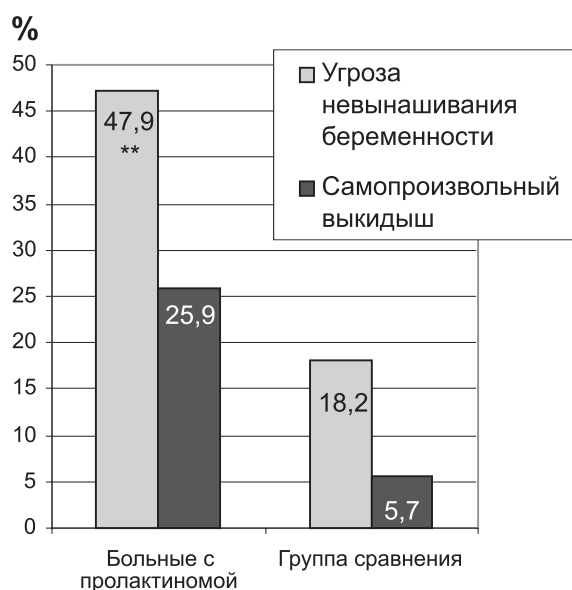


Рис. 1. Частота угрозы невынашивания беременности и самопроизвольного выкидыша у обследованных женщин. Примечание: \*\* —  $p < 0,01$

У женщин, получавших бромкриптин, достоверно реже ( $p < 0,01$ ) встречалась угроза прерывания ( $12,5 \pm 3,9$  %) и самопроизвольный выкидыш ( $9,7 \pm 8,5$  %), чем у больных, не получавших бромкриптин во время беременности ( $77,8 \pm 6,2$  % и  $53,3 \pm 7,4$  %, соответственно). Прием бромкриптина достоверно ( $p < 0,01$ ) снижал частоту неразвивающейся беременности ( $2,8 \pm 1,9$  %). В группе больных, не получавших бромкриптин во время беременности, этот показатель равнялся  $24,4 \pm 6,4$  %. Терапия бромкриптином при наступлении беременности, как правило, продолжается у больных с большими размерами аденомы, соответственно, с более высокой исходной гиперпролактинемией. Вероятно поэтому, частота невынашивания беременности у женщин с макроаденомами ( $12,5 \pm 6,7$  %) была достоверно ( $p < 0,002$ ) ниже соответствующего показателя в группе женщин с микропролактомами гипофиза.

В среднем срок родоразрешения у больных с пролактиномами составил  $38,2 \pm 0,2$  недели (в группе сравнения —  $39,2 \pm 0,7$  недели). Наиболее частым осложнением в родах было преждевременное излитие вод. Преждевременное излитие вод наблюдалось у 13 ( $18,6 \pm 4,6$  %) женщин с пролактиномами, что незначительно превышало данный показатель в группе сравнения ( $13,6 \pm 7,3$  %). Преждевременные роды имели место у четырех женщин. Слабостью родовой деятельности осложнились роды у двух ( $2,9 \pm 2,0$  %) женщин. Эта патология встречалась, приблизительно, с такой же частотой в группе сравнения ( $4,5 \pm 4,4$  %). Родовозбуждение проведено двум роженицам в связи с длительным безводным периодом. Гипок-

сия плода в родах наблюдалась чаще у женщин с пролактиномой гипофиза, чем в группе сравнения ( $7,3 \pm 3,1$  % и  $4,5 \pm 4,4$  %, соответственно), однако различие не было достоверным. Кровопотеря в раннем послеродовом периоде превысила физиологическую у двух ( $2,9 \pm 2,0$  %) родильниц. Операцией кесарева сечения завершалась беременность у  $36,7 \pm 5,8$  % женщин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза, что достоверно ( $p < 0,002$ ) превышало этот показатель в группе сравнения ( $4,5 \pm 4,4$  %). Операция кесарева сечения по экстренным показаниям была проведена 8 ( $11,7 \pm 3,9$  %) больным с пролактиномой гипофиза. Кесарево сечение было выполнено в связи преждевременным излитием вод и отсутствием эффекта от родовозбуждения, преэклампсией, начавшейся гипоксией плода и/или слабостью родовой деятельности. Беременность у женщин с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза чаще завершалась плановой операцией кесарева сечения ( $29,4 \pm 5,5$  %). Наиболее частым показанием к плановому кесареву сечению явилась неподдающаяся терапии тяжелая нефропатия. Учитывались возраст женщины, продолжительность предшествующего беременности бесплодия и сопутствующая патология. У 18 женщин основным показанием к оперативному родоразрешению явилось наличие пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. В группе сравнения лишь одна женщина была родоразрешена операцией кесарева сечения из-за дистрофии сетчатки на фоне миопии средней степени. Необходимо отметить, что у женщин с пролактиномами роды через естественные родовые пути не имели сколько-нибудь заметных отличий от течения родового акта у женщин группы сравнения.

Всего у больных с пролактиномой родился 71 ребенок (трое родов двойней). Длина тела новорожденных от больных с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза и от женщин группы сравнения не отличались. Вместе с тем, масса тела новорожденных от матерей с пролактиномами ( $3117,1 \pm 56,3$  г) была ниже ( $p < 0,01$ ) массы тела новорожденных от матерей группы сравнения ( $3377,3 \pm 59,8$  г). Более низкая масса тела новорожденных от матерей с пролактиномами, вероятно, связана с большой частотой гипертонивных форм гестоза во время беременности и более ранним сроком родоразрешения.

Средняя оценка по шкале Апгар в сравниваемых группах была приблизительно одинаковой. В состоянии асфиксии (оценка по шкале Апгар через 1 минуту — 6 баллов) родились три ребенка от женщин с пролактиномами: два недоношенных ребенка (роды на 33–34 неделе беременности) и один новорожденный от первородящей старшего

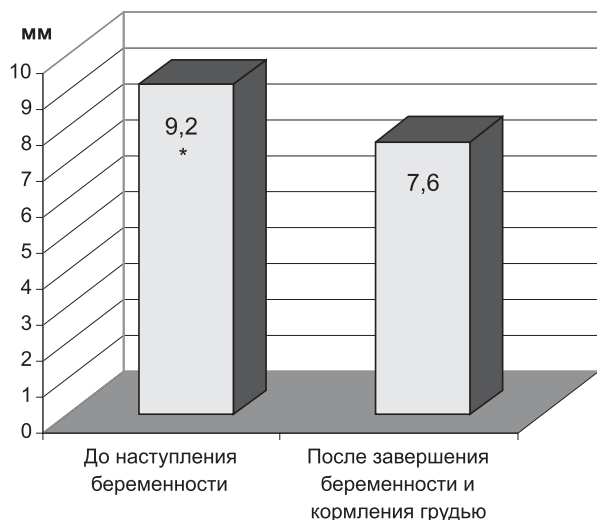


Рис. 2. Размеры пролактиномы гипофиза до беременности и после завершения кормления ребенка грудью. Примечание: \* —  $p < 0,05$

возраста с хронической плацентарной недостаточностью.

Беременным с аденомами гипофиза проводили определение уровня пролактина в крови в I, II, и III триместрах. Пролактинемия в I триместре в среднем составила  $3600,4 \pm 681,7$  мМЕ/л и статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась до  $5758,3 \pm 624,3$  мМЕ/л в III триместре. Во время физиологической беременности происходит 8–12-кратное увеличение уровня пролактина в крови. Относительное увеличение пролактина в крови больных с пролактиномами во время беременности было менее выраженным (приблизительно двукратное). К концу беременности содержание пролактина в крови больных практически не отличается от пролактинемии во время физио-

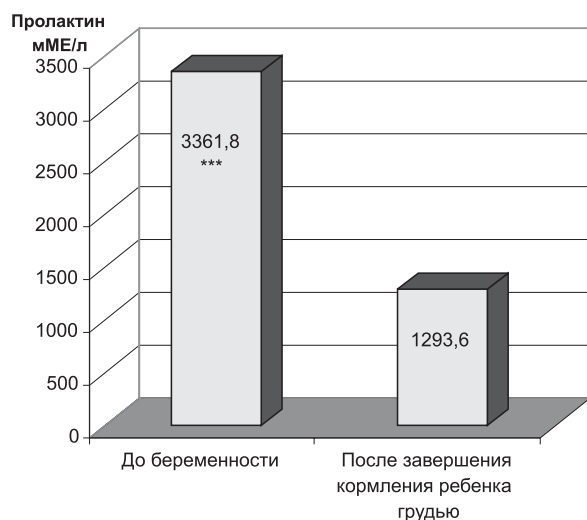


Рис. 3. Пролактинемия до беременности и после завершения кормления ребенка грудью. Примечание: \*\*\* —  $p < 0,001$

логической беременности. Сходные результаты были получены ранее Э.В. Жуковой [5].

Влияние беременности и родов на размеры и функциональную активность пролактинсекретирующих аденом гипофиза изучено у 59 женщин. Повторное измерение размеров аденомы гипофиза (рис. 2) и уровня пролактина (рис. 3) проводили после завершения кормления ребенка грудью. Средний размер пролактином при повторном измерении составил  $7,6 \pm 1,9$  мм и незначительно отличался от исходного ( $9,2 \pm 1,0$  мм). У больных с макропролактиномами произошло достоверное ( $p = 0,02$ ) уменьшение диаметра опухоли с  $18,0 \pm 1,8$  мм до  $11,0 \pm 2,5$  мм. Уменьшение размеров микропролактином ( $с 5,1 \pm 0,3$  мм до  $5,9 \pm 2,5$  мм) не было статистически достоверным. Необходимо отметить, что большинство авторов [3, 12, 13] чаще наблюдали увеличение размеров макроаденом в течение беременности. Повторное определение размеров опухоли у наблюдавшихся нами больных выявило ее увеличение на 2 мм и более у пяти больных с микроаденомами и у пяти больных с макропролактиномами. Это послужило основанием для возобновления медикаментозной терапии агонистами дофамина, а у одной больной с макропролактиномой — оперативного лечения после родоразрешения.

Средний уровень пролактина в крови больных после завершения кормления ребенка грудью ( $1293,6 \pm 197,5$  мМЕ/л) оказался достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже исходного ( $3361,8 \pm 307,2$  мМЕ/л). Произошло статистически достоверное снижение функциональной активности как микро-, так и макропролактином гипофиза.

## Выводы

1. Беременность у женщин с пролактиномами часто осложняется невынашиванием ( $37,6 \pm 4,5$  %) и нефропатией ( $25,0 \pm 9,2$  %), причем частота осложнений беременности не находится в прямой зависимости от размеров и функциональной активности опухоли.

2. Применение бромокриптина в I триместре беременности достоверно увеличивает частоту токсикоза и снижает частоту невынашивания беременности (неразвивающейся беременности и самопроизвольного выкидыша).

3. Беременность и последующее вскармливание ребенка грудью не приводят к закономерному увеличению пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Напротив, происходит достоверное уменьшение средних размеров аденом и снижение уровня пролактина в крови по сравнению с исходными (до беременности) показателями.

## Литература

1. *Айламазян Э.К.* Гинекология от пубертата до постменопаузы // Практич. руководство для врачей / Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А.; Ред. Айламазян Э.К. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.
2. *Бескровный С.В.* Особенности применения парлодела на фоне наступившей беременности у больных с гиперпролактинемической недостаточностью яичников / Бескровный С.В., Ткаченко Н.Н., Аникиев И.Г. // Актуальн. вопр. физиол. и патол. репрод. функции женщины: мат. XXIV науч. сессии НИИАГ / Под ред. Э.К. Айламазяна. — СПб., 1995. — С. 36–38.
3. *Дедов И.И.* Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / Дедов И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
4. *Дедов И.И.* Синдром гиперпролактинемии. / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. — М., 2004. — 304 с.
5. *Жукова Э.В.* Беременность, роды и перинатальные исходы у больных с синдромом гиперпролактинемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 16 с.
6. *Овсянникова Т.В.* Особенности течения беременности и родов у женщин после лечения бесплодия парлоделом / Овсянникова Т.В., Пшеничникова Т.Я., Осенин А.А., Сперанская Н.В. // Акуш. и гин. — 1987. — № 4. — С. 32–35.
7. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с различными формами эндокринного бесплодия / Ухолова Л. А., Пшеничникова Т.Я., Фролова О.Г. [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. — 1987. — № 4. — С. 45–48.
8. *Фадеева Н.И.* Течение беременности, родов и состояние новорожденных у больных после лечения гиперпролактинемии / Фадеева Н.И., Игитова М.Б., Гарцуева Е.В. // Вопросы охраны материнства и детства. — 1988. — Т. 33, № 10. — С. 43–46.
9. *Crossignani P.G.* Dopaminergic treatments for hyperprolactinemia / Crossignani P.G., Ferrari C. // *Bailliers Clin. Obstet. Gynaecol.* — 1990. — Vol. 4. — P. 441–455.
10. *Gemzell C.* Outcome of pregnancy in women with pituitary microadenoma / Gemzell C., Wang C.F. // *Fertil. Steril.* — 1979. — Vol. 31. — P. 363–372.
11. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinemia / Jeffcolate W.J., Pound N., Sturrock N.D. [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 299–303.
12. *Molitch M.E.* Prolactinomas / Molitch M.E. // *The Pituitary* / Ed. Melmed S. — Cambridge, 1995. — P. 443–477.
13. The long-term effects of pregnancy and bromocriptine treatment on prolactinomas — the value of radiologic studies / Badawy S.Z., Marziale J.C., Rosenbaum A.E. [et al.] // *Early Pregnancy.* — 1997. — Vol. 3, N 4. — P. 306–311.

## PROLACTINOMA AND PREGNANCY

Kasumova A.R., Bondarenko M.V., Potin V.V.

■ **Summary:** Current 117 pregnancies at 70 women with prolactinomas is analysed. Frequency spontaneous abortion (26,4 %) and nephropaty (25,0 %) did not depend on the sizes and functional activity of adenomas. Reception bromocriptine reduced frequency spontaneous abortion. Repeated inspection through 12,5 ± 0,9 month after delivery has revealed reduction of the average sizes of adenomas and their functional activity.

■ **Key words:** prolactinoma; pregnancy; dopamine agonists