



# ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Л.К. Дзеранова, Н.С. Быканова, Е.А. Пигарова

ФГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. - акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) МЗ РФ, Москва

## Резюме

В настоящее время проблема деторождения очень актуальна для России как с социально-политической, так и с экономической точек зрения. По прогнозам демографов, через 25-30 лет численность нашего населения может уменьшиться в 2 раза, и в этом есть доля вины медицинских факторов.

На сегодняшний день в России каждая пятая семья является бесплодной. До 25-40% всех случаев женского бесплодия обусловлено гиперпродукцией пролактина. Частота гиперпролактинемии у мужчин, страдающих бесплодием, достигает 30%. При этом гиперпролактинемия - это та причина бесплодия, которая в современных условиях может быть успешно устранена.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, бесплодие, беременность, пролактинома, каберголин.

# HYPERPROLACTINEMIA AND PREGNANCY: THE BASIC ACHIEVEMENTS AND UNRESOLVED PROBLEMS

L.K. Dzeranova, N.S. Bykanova, E.A. Pigarova

Head Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

## Summary

From the sociopolitical and economic points of view the child-bearing is very actual problem for Russia. Demographers believe that our population can decrease twice in 25-30 years, because of medical factors partly.

Every fifth family in Russia is infertility now. Female infertility is caused by hyperprolactinemia in 25-40 % of all cases. Rate of hyperprolactinemia at the infertile men reaches 30 %. However hyperprolactinemia is the cause of infertility which can be successfully cured now.

**Key words:** hyperprolactinemia, infertility, pregnancy, prolactinoma, cabergoline.

## Введение

Слова известного поэта Сергея Острового: «Самая прекрасная из женщин – женщина с ребенком на руках», - возвышающие образ матери, напоминают нам о важнейшей роли женщины в этом мире.

В настоящее время проблема деторождения очень актуальна для России как с социально-политической, так и с экономической точек зрения. Демографическая ситуация в стране принимает угрожающие формы. Смертность превышает рождаемость. По прогнозам демографов через 25-30 лет численность нашего населения может уменьшиться в 2 раза, и в этом есть доля вины медицинских факторов.

На сегодняшний день в России каждая пятая семья является бесплодной. До 25 - 40% всех случаев женского бесплодия обусловлено гиперпродукцией пролактина [20]. Частота гиперпролактинемии у мужчин, страдающих бесплодием, достигает 30% [2]. При этом гиперпролактинемия это та причина бесплодия, которая в современных условиях может быть успешно устранены.

## Из истории вопроса

Патологические формы лактации известны человечеству с давних времен. Подробное описание галактореи у мужчин приведено в Талмуде. Наблюдал гиперпролактинемия и основоположник медицины Гиппократ. Известно его высказывание: «Если небеременная женщина лактирует, у нее прекращаются менструации».

Первое научное сообщение о гиперпролактинемии относится ко второй половине XIX века. J. Chiari и соавт. (1855г.), а позднее R. Frommel (1882г.) описали женщин, у которых на протяжении многих лет после родов из молочных желез обильно выделялось молозиво, отсутствовали менструации, прогрессивно снижалась масса тела, развивались депрессия и атрофия внутренних половых органов. Заболевание получило название «синдром Киари-Фроммеля», или «молочная сухотка».

J. Argonz и E. del Castillo (1953г.) первыми высказали предположение о том, что у больных с галактореей вырабатывается избыток особого гипофизарного гормона,

который реципрочно подавляет секрецию гонадотропинов. А. Forbes и F. Albright (1954г.) показали связь синдрома аменореи-галактореи с наличием аденомы гипофиза.

Только на рубеже 70 и 80-х годов XX века после открытия пролактина были сформированы современные концепции патофизиологических процессов, связанных с секрецией пролактина.

Последние десятилетия ознаменовались значительным прогрессом в понимании этой проблемы. Термин «персистирующая галакторея-аменорея» был заменен на «гиперпролактинемический гипогонадизм», так как нарушения функции яичников проявляются не только в виде аменореи, а галакторея не является обязательным симптомом заболевания. Видимые успехи достигнуты в изучении пролактина и синтезе средств, ингибирующих его секрецию. Это послужило основой для пересмотра представлений об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении бесплодия при гиперпролактинемии.

В нашей стране неоценимый вклад в изучение данного вопроса внес акад. И.И. Дедов. Его перу принадлежит вышедшая в свет в 1985 г. первая монография на русском языке, посвященная гиперпролактинемии, «Персистирующая галакторея-аменорея» (рис.1). Позже вышли свет такие значимые работы как «Гиперпролактинемия у женщин и мужчин» [1] и «Синдром гиперпролактинемии» [2].

Рисунок 1. Книга «Персистирующая галакторея-аменорея»



И.И. Дедовым и его учениками получены важные для фундаментальной науки и клинической практики данные по особенностям лабораторной диагностики, клиники и лечения феномена макропролактинемии при синдроме гиперпролактинемии, многие из которых соответствуют мировому уровню (2007г.) [3,4].

## Основные достижения и нерешенные вопросы

В настоящее время достигнуты большие успехи в лечении гиперпролактинемии. Терапия агонистами дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин) на сегодняшний момент является методом выбора для лечения пациентов с пролактиномами. Практически 80-90% эта терапия позволяет добиться нормализации уровня пролактина в сыворотке крови, уменьшения размеров опухоли, восстановления фертильности и устранения других сопровождающих гиперпролактинемии нарушений.

Рождение здоровых и счастливых детей у пациенток с пролактиномами - это не будущее, а реальность современной эндокринологии, хотя некоторые трудности и нерешенные вопросы еще остаются.

### Гиперпролактинемия и фертильность

Восстановление овуляторного менструального цикла наблюдается у 70-80% пациенток, получающих лечение бромокриптином и хинаголидом и более чем у 90% при терапии каберголином (Достинекс®) [5-7]. При первом назначении дофаминергической терапии женщины должны быть предупреждены, что восстановление овуляции и фертильности может произойти немедленно (даже до их первой нормальной менструации).

Необходимо применять контрацептивные меры при лечении препаратами агонистов дофамина даже у женщин, желающих забеременеть. В этом случае применение механической контрацепции рекомендуется в первые 2-3 менструальных цикла после начала терапии, что позволяет определить межменструальный интервал, вовремя заподозрить беременность, провести ее биохимическое подтверждение для дальнейшего точного расчета возраста плода [8].

При наступлении беременности агонисты дофамина сразу отменяют, что обычно происходит на 3-4-й неделе беременности. Таким образом, при приеме бромокриптина и хинаголида экспозиция плода действию препаратов будет соразмерна неделе беременности, на которой эти препараты отменены. При применении каберголина «хвост» действия препарата после отмены остается еще на несколько недель, так как время полужизни данного препарата выше.

Пациенткам с макропролактиномой целесообразно планировать беременность после нормализации уровня пролактина в сыворотке крови и значительного уменьшения размеров опухоли, с тем чтобы избежать или уменьшить риск роста опухоли во время беременности. По современным рекомендациям продолжительность лечения у пациенток с макропролактинемами должна составлять более 2 лет [9].

При непереносимости агонистов дофамина или резистентности к ним трансфеноидальное удаление опухоли - вариант лечения пролактином у женщин, страдающих бесплодием. При микроаденомах оперативное лечение удается провести радикально у 50-60% женщин, с достаточно низкой вероятностью развития гипопитуитаризма. В случае же макропролактинемии радикально удалить опухоль удается значительно реже, а риск гипопитуитаризма высок [5].

### Изменения гипофиза во время беременности

Во время беременности гипофиз значительно увеличивается в размерах вследствие эстрогенопосредованной гиперплазии и гипертрофии пролактинсекретирующих лактотрофов [10,11]. Одновременно уровни пролактина постепенно повышаются во время беременности [12], обеспечивая созревание молочных желез и их подготовку к лактации. Гиперплазия лактотрофов приводит к увеличению размеров всего гипофиза, определяемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ). При этом максимальные размеры гипофиза наблюдаются в первые дни после родов, когда высота железы может достигать 12 мм [13-15]. После родов происходит быстрая инволюция железы, но возвращение к нормальному размеру происходит только к 6-му месяцу после родов [14,15].



### Изменение размеров пролактиномы во время беременности

Рост пролактином во время беременности имеет две причины: первая - стимулирующий эффект высокого уровня эстрогенов, вторая - отмена агонистов дофамина, которые были ответственны за уменьшение размеров опухоли.

Риск роста опухоли во время беременности составляет 2,2% (13/584) для пациенток с микропролактиномами, 27,9% (56/201) - с макропролактиномами и 4,3% (7/161) - для женщин которым ранее, до беременности, было проведено оперативное лечение или лучевая терапия [16-18].

Таким образом, у женщин с микропролактиномой терапия агонистами дофамина может быть безопасно отменена при подтверждении беременности. При появлении головной боли или нарушении зрения пациенток следует обследовать для оценки роста опухоли: необходим осмотр офтальмолога с определением полей зрения.

Больным с макропролактиномами требуется тщательное наблюдение с ежемесячным контролем полей зрения. Если выявляется прогрессирование дефектов полей зрения за счет компрессии опухолью хиазмы зрительных нервов, или головных болей рекомендуется проведение МРТ без введения контрастного вещества с целью оценки динамики размеров опухоли. Если отмечен значительный рост опухоли, то возможно возобновление терапии агонистами дофамина [19]. Назначение агонистов дофамина в таких случаях может привести к уменьшению опухоли и клиническому улучшению.

При отсутствии положительной динамики на фоне терапии агонистами дофамина, альтернативы включают родоразрешение, если позволяет срок беременности, или трансфеноидальную аденомэктомию [20,21]. Однако любой вид хирургического вмешательства во время беременности в 1,5 раза увеличивает риск потери плода в I триместре и в 5 раз - во II, но риска развития врожденных аномалий при хирургическом лечении не выявлено [22]. Таким образом, повторное назначение агонистов дофамина по данным отдельных авторов является более предпочтительным, чем хирургическое вмешательство [23,24].

М. Bronstein и соавт. изучили течение 71 беременности у женщин с микропролактиномами. Из 22 ранее оперированных пациенток ни у кого не появилось симпто-

мов роста опухоли. Только у 1 из 41 женщины, получавшей лечение бромкриптином, появились головные боли, которые уменьшились в дальнейшем. Авторы также изучили течение 51 доношенной беременности у женщин с макропролактиномами. Из них 21 пациентка была ранее прооперирована, но ни у одной из них не появилось клинических симптомов роста опухоли. С другой стороны, из 30 пациенток, принимавших бромкриптин в предгестационный период, 11 (37%) имели жалобы, характерные для симптомов роста опухоли [22].

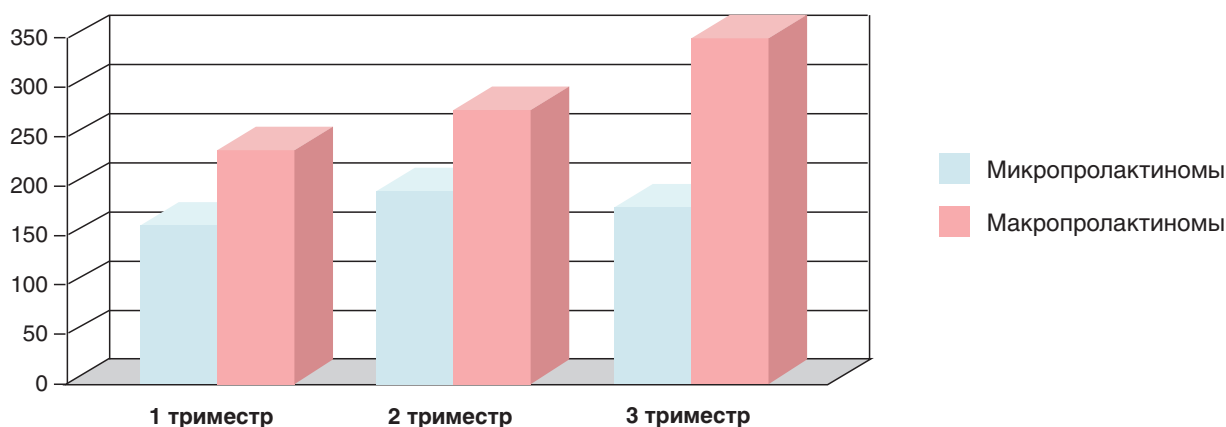
М. Lebbe и соавт. сообщили о наблюдении 37 женщин. Хотя увеличение размеров аденомы гипофиза в разной степени во время беременности отмечено в 45% случаев, значительное увеличение, требующее повторного назначения агонистов дофамина (каберголина), обнаружено только у 5 (14%), которым МРТ головного мозга было проведено в течение второй половины беременности, между 24 и 32-й неделями гестации. Интересно, что клинически значимый рост опухоли отметили не только у пациенток с макропролактиномой, но и у 2 женщин с микроаденомой гипофиза диаметром 6 мм до беременности. Обе пациентки предъявляли жалобы на головные боли с середины беременности. В каждом случае, лечение каберголином было эффективным и дальнейших осложнений не наблюдалось [25].

По данным отдельных авторов беременность у больных с синдромом гиперпролактинемии может способствовать нормализации гормональных нарушений и привести к спонтанному излечению заболевания у некоторых пациенток [26,27].

Роды необходимо вести через естественные родовые пути. Наличие аденомы гипофиза не является самостоятельным показанием к кесаревому сечению.

Уровни пролактина во время нормальной беременности постепенно повышаются, но у пациенток с пролактиномами этот рост может не наблюдаться, поскольку опухольная ткань может автономно секретировать определенное количество пролактина и не реагировать в полной мере на гормональную стимуляцию. Уровни пролактина не всегда растут при увеличении опухоли, индуцированной беременностью [28]. Поэтому измерение уровня пролактина во время беременности не может быть рекомендовано, так как уровень пролактина в сыворотке крови не является надежным отражением роста аденомы (рис. 2).

Рисунок 2. Уровень пролактина в сыворотке крови (нг/мл) у пациенток с пролактиномами в течение беременности в сравнении с контрольной группой [2]



**Безопасность агонистов дофамина при беременности**

Существует международный опыт наблюдения за женщинами, у которых беременность наступала на фоне приема бромокриптина и в дальнейшем препарат был отменен, а также за женщинами, которые во время беременности в течение длительного времени принимали данный препарат. Актуальным на данный момент документом, описывающим алгоритм диагностики и лечения пролактином, в том числе при планировании и во время беременности, являются рекомендации Европейского общества по изучению гипофизарных заболеваний (2006г.) [9]. Согласно этим рекомендациям терапию агонистами дофамина (как бромокриптином, так и каберголином (Достинексом®) следует отменять сразу после установления факта беременности. При использовании бромокриптина, придерживаясь данной схемы,

более чем у 6000 беременных не было найдено увеличения частоты возникновения спонтанных абортов, внематочной беременности, трофобластической болезни или многоплодной беременности, и только 1,8% родов были ассоциированы с врожденными пороками развития [29,30], что ниже частоты 3,0% для общей популяции.

Несмотря на то что бромокриптин имеет наибольшую доказательную базу по безопасности для использования при беременности, достаточно большой опыт применения при планировании и ведении беременности накоплен также и для Достинекса® (оригинальный каберголин) [39]. К настоящему моменту описано более 600 беременностей у женщин с гиперпролактинемией, получавших лечение каберголином на момент наступления беременности и во время нее (см. таблицу).

Таблица. Данные опубликованных исследований о применении каберголина во время беременности

| Автор          | Общее количество беременностей | Самопроизвольные аборты | Преждевременные роды | Низкая масса тела плода при рождении | Врожденные аномалии/количество живых новорожденных |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|--|
| E. Ricci       | 61                             | 9,8 %                   | 6,1 %                | 12,2 %                               | 2/49   |
| E. Robert      | 225                            | 12 %                    | 17                   | 6,8 %                                | 7/148  |
| A. Colao       | 329                            | 9 %                     | 18 %                 | 6,6 %                                | 9 %  |
| M. Ono         | 93                             | 1                       | 1                    | 10,8 %                               | 0/83   |
| M. Lebbe       | 100                            | 10 %                    | 9 %                  | 10 %                                 | 3,4 %  |
| G. Stalldecker | 103                            | 7,2 %                   | 8,8 %                | 1,2 %                                | 3,6%   |

В разных исследованиях было показано, что у пациенток, у которых на фоне приема каберголина наступила беременность, частота самопроизвольных абортов составляет 1,2-10,2% [16,17,25,31-33], что даже ниже, чем в общей популяции (10,9%) [34]. Исследования проводились в разных странах на небольших выборках, общее число беременностей пациенток составило от 61 до 329. В основном полученные данные сравнимы с результатами более крупных исследований, посвященных влиянию бромокриптина на развитие беременности, в которых частота самопроизвольных абортов у 6329 женщин составила 9,9% [5]. Кроме того, прерывание беременности зависело от дозы каберголина и длительности его приема после зачатия, а также было связано с пожилым возрастом матери, который является хорошо известным фактором риска самопроизвольного прерывания беременности.

При изучении безопасности применения каберголина также оценивали частоту преждевременных родов. Исследователи описывают разные данные, от 1 случая преждевременных родов на 93 беременности до 18% из 329 беременностей, что не позволяет судить об истинной распространенности этого осложнения и связать его с приемом агонистов дофамина. В своем исследовании G. Stalldecker и соавт. в Аргентине получили результаты о частоте преждевременных родов, сравнимые с общими по стране (8,8 и 10,8% соответственно). Для сравнения, у женщин, принимавших бромокриптин, частота преждевременных родов составила 12,5% [5,21].

Частота таких осложнений беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, гипоксия плода практически не отличается от частоты этих осложнений в аналогичной возрастной группе здоровых женщин [35].

В одном из последних исследований М. Оно и соавт. сообщили об 1 случае мертворождения из 93 беременностей [17].

В ряде наблюдений авторы также оценивали такой показатель, как масса тела детей при рождении, который определяли в зависимости от срока гестации при родах. В исследовании G. Stalldecker и соавт. только 1 младенец родился с малой массой тела, в то время как другие ученые сообщают о более высоких цифрах - 6,6-12,2% новорожденных [16,31,32]. Полученные данные свидетельствуют о том, что нет повышения риска рождения плода с низким весом при приеме каберголина.

Длительное наблюдение за детьми, рожденными от женщин, беременность которых была индуцирована бромокриптином, не выявило каких-либо отклонений [35].

В статье E. Ricci и соавт. рассматривается риск развития врожденных аномалий на основе базы данных регистра EUROCAT в Европейских странах. Авторы не обнаружили увеличения риска развития врожденных аномалий при приеме каберголина [16].

Имеются единичные сообщения о том, что на фоне приема женщинами каберголина у их детей обнаружено развитие пороков развития плода, таких как синдром Дауна [25,33], нарушение развития мозжечка, тяжелая



гидроцефалия с развитием Spina bifida [25], в ряде случаев беременность была прервана по медицинским показаниям. Однако в силу небольшого количества наблюдений нельзя установить достоверную корреляцию между возникновением подобных пороков развития плода и применением препарата.

Крайне важным является влияние агонистов дофамина на постнатальное развитие детей. Во всем мире врачи стараются проследить судьбу этих детей как можно дольше.

М. Оно и соавт., наблюдая за 83 детьми от 93 беременностей у 80 женщин, не обнаружили врожденных пороков развития у новорожденных, и в период наблюдения от 3 мес до 6,5 года все дети имели нормальное как физическое, так и умственное развитие [17].

Описаны единичные случаи, когда женщина получала каберголин в течение всей беременности в связи с ростом макроаденомы. А. Vanerjee и соавт. описали 3 беременности у одной пациентки с макропролактиномой, которая получала высокие дозы каберголина во время всего периода каждой из них. Дети этой женщины имели нормальное умственное и физическое развитие в течение 5 лет наблюдения [37].

Все описанные данные свидетельствуют о том, что Достинекс® может успешно использоваться при планировании и, в случае необходимости, во время беременности у женщин с гиперпролактинемией [25].

В отношении хинаголида ранние работы не показали каких-либо неблагоприятных эффектов его применения на течение беременности или развитие плода. Но в последующем при исследовании 176 беременностей, в течение которых терапию хинаголидом продолжали в среднем 37 дней, было выявлено 24 спонтанных аборта, 1 эктопическая беременность, 1 замершая беременность на 31-й неделе беременности. Более того, в этом же исследовании были зафиксированы 9 случаев врожденных аномалий: spina bifida, трисомия по 13-й хромосоме, синдром Дауна, нарушение формирования стоп,

заячья губа, нарушение формирования обонятельной луковицы и синдром Зелльвегера [38]. В связи с этим хинаголид не рекомендуется применять у женщин, желающих иметь беременность.

#### **Лактация и послеродовое наблюдение пациенток с пролактиномами**

Женщинам, желающим кормить грудью своих младенцев, не следует назначать лечение агонистами дофамина, поскольку подавление уровня пролактина сыворотки будет угнетать лактацию. В литературе отсутствуют данные, указывающие на прогрессирование аденомы гипофиза под влиянием естественного вскармливания. Комплексное клиничко-рентгенологическое обследование пациенток с гиперпролактинемией непосредственно после родов и после окончания кормления ребенка грудью не выявило отрицательной динамики заболевания [39].

Как уже указывалось, максимальная стимуляция лактотрофов гипофиза происходит во время беременности, если за это время клинически значимого роста аденомы гипофиза не зафиксировано, то его выявление в послеродовом периоде также маловероятно. Как правило, нет необходимости контроля уровней пролактина и МРТ-картины аденомы гипофиза до окончания грудного вскармливания. Но некоторыми авторами рекомендуется не превышать социально приемлемую продолжительность грудного вскармливания, т.е. 6-12 мес.

#### **Заключение**

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что гиперпролактинемия в подавляющем большинстве случаев поддается терапии. В настоящее время разработаны эффективные и безопасные схемы терапевтического лечения пролактином, алгоритмы ведения пациентов во время и после беременности.

#### **Литература**

1. Марова Е.И., Вакс В.В., Дзеранова Л.К. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. М.: Pharmacia & Upjohn, 2000.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.-Тверь: Триада, 2004.
3. Романцова Т.И. Особенности клинической симптоматики, диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин. Дисс.....д-ра мед. наук. М. 2001.
4. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение. Дисс.....д-ра мед. наук. М. 2007.
5. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 485–534.
6. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrin* 2006; 65: 265–273.
7. Webster J, Piscitelli G, Polli A et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med* 1994; 331: 904–909.

8. Swearingen B, Biller BMK. *Diagnosis and Management of Pituitary Disorders*. Humana Press 2008;
9. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrin* 2006; 65: 265–273.
10. Central Brain Tumor Registry of the United States (CTBRUS). Statistical Report. Primary brain tumors in the US 1997-2001. <http://www.cbtrus.org/>. Accessed April 8, 2005.
11. Goluboff LG, Ezrin C Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J Clin Endocrin Metab* 1969; 29: 1533–1538.
12. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT et al. The pituitary gland in pregnancy. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 Cases. *Mayo Clin Proc*, 1990; 65: 461-474.
13. Rigg LA, Lein A, Yen SSC Pattern of increase in circulating prolactin levels during human gestation. *Am J Obstet Gyn* 1977; 129: 454-456.

14. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D et al. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med*, 1988; 85: 217-220.
15. Elster AD, Sanders TG, Vines FS et al. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: Measurement with MR imaging. *Radiology* 1991; 181: 531-535.
16. Ricci E, Parazzini F, Motta T et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reproduct Toxicol* 2002; 16:791-793.
17. Ono M, Miki N, Amano K et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrin Metab* 2010; 95: 2672-2679.
18. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrin Metabol Clin North Am* 2006; 35: 99–116.
19. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Internal Med* 1994; 121: 473-477.
20. Molitch ME. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *New Engl J Med* 1985; 312: 1364–1370.
21. Molitch ME. Management of prolactinomas during pregnancy. *J Reprod Med* 1999; 44(12): 1121-1126.
22. Bronstein MD, Salgado LR, Musolino NR. Medical management of pituitary adenomas: The special case of the pregnant woman. *Pituitary* 2002; 5: 99-107.
23. Moore WT, Eastman RC. *Diagnostic Endocrinology. Acromegaly; prolactin and gonadotropin - secreting adenomas; hypopituitaris.* Philadelphia, Decker, 1996.
24. Cohen-Kerem R, Railton C, Orfen D et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg*, 2005; 190: 467-473.
25. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. *Clin Endocrin (Oxf)* 2010; 73(2):236-42.
26. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction* 2001; 121(3): 363-371.
27. Jeffcoate WJ, Pound N, Sturrock ND et al. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrin* 1996; 45: 299–303.
28. Divers WA, Yen SSC. Prolactin-producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gyn* 1983; 62: 425-429.
29. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klinische Wochenschrift* 1987; 65: 823–827.
30. Krupp P, Monka C, Richter K. The safety aspects of infertility treatments. Program of the Second World Congress of Gynecology and Obstetrics, Rio de Janeiro, October, 1988.
31. Robert E, Musatti L, Piscitelli G et al. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol* 1996; 10: 333-337.
32. Colao A, Abs R, Gonzalez Ba rcena D. et al. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12- year observational study. *Clin Endocrin (Oxf)* 2008; 68(1): 66-71.
33. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M 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(4): 345-350.
34. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. Maternal age fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708-1712.
35. Окорочков А.Н. Гиперпролактинемический синдром. Диагностика болезней внутренних органов. М. Мед. лит. 2001.
36. Abech DD, Moratelli HB, Leite SC, Oliveira MC. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. *Gyn Endocrin* 2005; 21(4): 223-236.
37. Banerjee A, Wynne K, Tan T et al. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. *Clin Endocrin (Oxf)* 2009; 70(5): 812-813.
38. Morange I, Barlier A, Pellegrini I et al. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrin* 1996; 135: 413–420.
39. Molitch ME. Prolactinomas and pregnancy. *Clin Endocrin* 2010; 73:147-148.

Поступила 28.12.2010.

#### Сведения об авторах:

1. Л.К. Дзеранова - д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.  
E-mail: metabol@endocrincentr.ru
2. Н.С. Быканова - аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.
3. Е.А. Пигарова - к.м.н., с.н.с. отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ.  
E-mail: kpigarova@gmail.com