

Дзеранова Л. К., Гиниятуллина Е. Н., Кадышев Б. А., Евсеева М.М.

Пролактинома и беременность

ГУ ЭНЦ РАМН

НИИН им. Н.Н. Бурденко РАМН

ГУ НЦ АГиП РАМН

Из всех гормонально активных опухолей гипофиза наиболее часто встречаются пролактинсекретирующие опухоли, которые составляют до 40% всех новообразований гипоталамо-гипофизарной системы. Клинические проявления гиперпролактинемии широко варьируют, начиная от отсутствия каких-либо клинических нарушений, когда она выявляется случайно, до наличия всех симптомов, которые в основном включают в себя репродуктивные, сексуальные, метаболические и эмоционально-личностные нарушения. При микропролактиномах это, прежде всего, нарушение менструальной функции, бесплодие, галакторея. Вследствие этого, термин «гиперпролактинемия» обычно ассоциируется с ановуляцией и бесплодием. При макропролактиноме имеются признаки и симптомы наличия объемного процесса в гипоталамо-гипофизарной области, которые включают в себя головные боли, ликворею при распространении опухоли в сфеноидальный синус, несахарный диабет при компрессии ножки и задней доли гипофиза, компрессию хиазмы зрительных нервов, гипопитуитаризм [3].

Коррекция гиперпролактинемии с помощью препаратов агонистов дофамина восстанавливает овуляцию в более чем 90% случаев. Это такие препараты как каберголин, хинаголид, бромокриптин, абергин. Но когда овуляция и фертильность у пациенток с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза на фоне лечения агонистами дофамина восстановлены, возникают два важных вопроса: как влияют агонисты дофамина на внутриутробное развитие плода и каково влияние самой беременности на опухоль?

В норме, в период беременности пролактин (ПРЛ) совместно с кортизолом, плацентарным лактогеном, эстрогенами и прогестероном стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы. В течение беременности прогрессирующий рост уровня ПРЛ в сыворотке крови прямо пропорционален росту количества лактотрофов. Во время беременности магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) исследование головного мозга часто показывает увеличение размеров гипофиза, что может быть расценено как гиперплазия, но тщательный анализ томограмм не подтверждает наличие аденомы. Рост гипофиза начинается со второго месяца гестации и достигает пика в первую неделю после родов, увеличиваясь в некоторых случаях до 12 мм [1].

Зная о влиянии беременности на лактотрофные клетки в норме и учитывая наличие эстрогеновых рецепторов в пролактиномах [2], появление сообщений об увеличении размеров опухолей гипофиза во время беременности у пациенток, которые получали лечение агонистами дофамина или другими препаратами, стимулирующими овуляцию, не было неожиданностью.

Gemzell and Wang провели анализ 187 пациенток с пролактиномами, у которых наступила беременность [8].

Отмечена 91 беременность у 85 женщин с микроаденомами гипофиза. Появление головных болей и дефектов полей зрения выявлено у одной пациентки на 12 неделе гестации, проведена консервативная терапия и, после родоразрешения в срок, проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия. Головные боли возникли еще у трех женщин: все получали консервативную терапию и родоразрешились в срок.

56 беременностей отмечено у 46 женщин с макроаденомами гипофиза. Головные боли или появление дефектов полей зрения выявлено у 19; 12 из них пролечены консервативно, а 5 женщинам проведено хирургическое удаление аденомы во время беременности.

Доказано, что клинически значимый риск увеличения размеров микроаденом гипофиза во время беременности достигает 5,5%. В отношении увеличения размеров макроаденомы гипофиза при беременности, риск значительно выше – 25–50%. Показано, что применение в подобных случаях агонистов дофамина достоверно снижает выраженность симптомов увеличения размеров опухоли. Прием агонистов дофамина в профилактических целях во время беременности, возможно, предотвратил бы рост опухолей в некоторых случаях 8,4.

Использование механической контрацепции необходимо на протяжении минимум 2–3 циклов, до тех пор, пока межменструальный интервал не установится. Известно, что влияние агонистов дофамина на развитие плода минимально, если препарат был отменен сразу после наступления беременности. И вследствие этого, каждая женщина с пролактинсекретирующей опухолью гипофиза должна знать, что тест на беременность должен проводиться в случае каждой задержки менструального цикла, и если тест оказался положительным, прием препарата должен быть прекращен. Таким образом, прием агонистов дофамина возможен только в первые 3–4 недели гестации [5].

Тем не менее, в мировой литературе нет достоверных доказательств того, что прием агонистов дофамина приводит к спонтанным абортam, эктопической беременности, нарушениям развития плода, многоплодной беременности или врожденным уродствам [7].

Продолжительное наблюдение за 64 детьми в возрасте от 6 месяцев до 9 лет, чьи матери принимали бромокриптин по вышеприведенным рекомендациям, показало отсутствие нежелательных эффектов [11]. Исследование включало более 100 женщин, принимавших бромокриптин на протяжении всей гестации. Отклонения были отмечены только у двух младенцев: у одного обнаружено недоразвитие тестикул, а у другого врожденное уродство. Во всех случаях уровень пролактина, как у матери, так и у плода, был снижен. Было проведено определение уровня ПРЛ в амниотической жидкости у трех женщин; в двух случаях ПРЛ был снижен, а в третьем случае был в пределах нормы. Что касается каберголина, то его влияние на развитие плода было изучено в ходе исследования 9,10, включавшего 265 беременных женщин, которым проводилась терапия каберголином для наступления овуляции и на протяжении беременности. Было доказано, что каберголин не повышает риск многоплодной или эктопической беременности, нарушения развития плода. Установлено, что пациентки, не чувствительные к бромокриптину, могут быть переведены на каберголин в случае наступления беременности. Это доказывает отсутствие необходимости прерывания беременности в случае приема каберголина во время беременности.

В настоящее время существует четкий алгоритм диагностики и лечения больных с гиперпролактинемией. Однако в практике встречаются случаи, которые не укладываются в установленную схему ведения беременности и требуют индивидуального подхода.

В мировой литературе описаны единичные случаи проведения хирургического лечения пролактином у больных во время беременности. Мы представляем клинический случай успешного лечения пролактинсекретирующей макроаденомы гипофиза у беременной женщины.

Больная Т., 27 лет, обратилась в отделение нейроэндокринологии Эндокринологического научного центра РАМН с жалобами на прогрессирующее снижение зрения на левый глаз, интенсивные головные боли в височной и лобной областях. Пациентка на момент обращения находилась на 23 неделе беременности. Из анамнеза известно, что магнитно-резонансная томография головного мозга, проведенная в 2003 году, данных за новообразование гипоталамо-гипофизарной области не выявила. До наступления беременности при обследовании по поводу нарушения менструального цикла выявлен повышенный уровень пролактина в сыворотке крови (более 3000 мЕд/л при норме от 90 до 540 мЕд/л). В качестве медикаментозной терапии был назначен каберголин 0,5 мг, который пациентка принимала в течение 25 дней. При наступлении беременности, агонист дофамина был отменен.

По поводу ухудшения зрения больная обратилась к офтальмологу, который диагностировал нисходящую атрофию диска зрительного нерва. Была назначена терапия дексаметазоном парабульбарно, без положительного эффекта. При обращении в Институт Гельмгольца проведена повторная терапия парабульбарного введения дексаметазона, внутривенных инъекции эуфилина и атропина, также без положительного эффекта. При МРТ – исследовании головного мозга выявлена аденома гипофиза с супраселлярным ее распространением с кровоизлиянием. Уровень пролактина составил 6467 мЕд/л. Учитывая угрозу атрофии зрительных нервов, рекомендовано срочное оперативное вмешательство. В условиях НЦХ им. И. М. Бурденко через неделю после выявления пролактиномы без прерывания беременности произведена трансназальная аденомэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Самопроизвольные роды произошли на 37 неделе беременности. Родился здоровый ребенок весом 3400 грамм, 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8 – 9 баллов. После родов у женщины при контрольном МРТ – исследовании головного мозга: состояние после аденомэктомии, признаков остаточной ткани не выявлено. В настоящее время пациентка чувствует себя удовлетворительно, ее ребенок растет и развивается нормально.

Согласно алгоритму лечения пациентов с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза существуют три возможных способа ведения больных: монотерапия агонистом дофамина, хирургическое удаление аденомы или комбинированное лечение – применение агониста дофамина после аденомэктомии. Что же касается непосредственно макропролактином, особенно выходящих за пределы турецкого седла, то они в отдельных случаях могут требовать продолжения медикаментозной терапии на протяжении всей беременности. С момента подтверждения беременности при макропролактиноме рекомендуется не менее одного раза в триместр проводить оценку полей зрения, состояния глазного дна и контрольное МРТ-исследование для своевременного выявления признаков увеличения размеров опухоли. При выявлении отрицательной динамики необходимо проведение консультаций нейроэндокринолога и нейрохирурга в срочном порядке для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства. И, хотя, риск выкидыша при хирургическом вмешательстве в первый триместр беременности возрастает в общей сложности в 1,5 раза, а во втором триместре – в пять раз, сохранение жизни и здоровья матери является приоритетным. Поэтому женщинам с макроаденомами гипофиза, даже при наличии положительной динамики размеров вплоть до исчезновения опухоли, необходимо тщательно планировать беременность и учитывать все возможные последствия.

Литература

1. Марова Е. И., Вакс В. В., Дзеранова Л. К.: Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Москва. Pharmacia&Upjohn. Пособие для врачей. 2000.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И.: Синдром гиперпролактинемии. Москва. «Триада». 2004, стр. 217–226.
3. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К.: Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. Москва.: Адамант, 1993, стр. 55.
4. Воронцов А. А.: Магнитно-резонансная томография. //Нейроэндокринология: клинические очерки под редакцией проф. Маровой Е. И., Ярославль, «ДИА-пресс», 1999, стр. 40–52.
5. Molitch M. E.: Management of prolactinomas during pregnancy. Journal of reproductive medicine. Dec 1999, p.1121–1125.
6. Grosignani P. G.: Management of hyperprolactinemia in infertility. Journal of reproductive medicine. Dec 1999, p.1116–1120.
7. Krupp P., Monka C.: Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. Klin Wochenschr. 2001; 65:823–827.
8. Gemzell C, Wang CF: Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. Fertil Steril 1999; 31:363–372.
9. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, et al: Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. Reprod Toxicol 1996; 10:333–337.
10. Pharmacia&Upjohn, Inc: Data on file, Journal of reproductive medicine. June 1999, p.1129–1148.
11. Raymond JP, Goldstein E, Konopka P, et al: Follow-up of children born of bromocriptine treated mothers. Hormone Res 1985; 22:239–246.