



# БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИМ ГИПОГОНАДИЗМОМ

Э.В. Жукова<sup>1</sup>, Г.А. Мельниченко<sup>2</sup>, Т.И. Романцова<sup>2</sup>, Л.К. Дзеранова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева ММА им. И.М. Сеченова (и. о. главного врача — проф., д. м. н. В.М. Зуев)

<sup>2</sup> Кафедра эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова (зав. каф. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

<sup>3</sup> ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Цель исследования.** Изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с гиперпролактинемией различного генеза.

**Материалы и методы.** Проспективное клиническое исследование. Проведено сравнение течения беременности у 62 беременных с синдромом гиперпролактинемии (идиопатическая гиперпролактинемия и пролактинсекретирующие микроаденомы гипофиза), выявленного до наступления гестации, и 20 беременных с нормальным уровнем пролактина до беременности. Наступление беременности при гиперпролактинемическом гипогонадизме было индуцировано с помощью агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин). Проведены определение концентрации пролактина, прогестерона, плацентарного лактогена, хорионического гонадотропина, эстриола, трофобластического  $\beta_2$ -гликопротеина,  $\beta_2$ -микроглобулина фертильности и плацентарного  $\beta_2$ -микроглобулина в плазме крови, ультразвуковое исследование, доплерометрия и кардиотокография плода. Беременным с синдромом гиперпролактинемии выполняли офтальмологическое обследование с обязательным определением цветных полей зрения, а через 2 мес после родов больным с пролактиномами была произведена магнитно-резонансная томография головного мозга. Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар. В течение раннего неонатального периода производили антропометрию, исследовали течение адаптационного периода.

**Результаты.** Основными особенностями течения беременности у больных с синдромом гиперпролактинемии следует считать частое возникновение угрозы прерывания беременности в I (48,4%) и во II (40,3%) триместрах гестационного периода, а также невынашивание беременности (16,1%) с высокой частотой возникновения такой патологии, как неразвивающаяся беременность в I триместре. Типичным осложнением III триместра было развитие позднего гестоза, преимущественно в виде водянки беременных (45%), а также хронической плацентарной недостаточности 1-2 степени у 76,2% беременных. Состояние здоровья у новорожденных (оценка по шкале Апгар вес при рождении) не отличалось от показателей контрольной группы. Установлено отсутствие роста микропролактином во время беременности и в послеродовом периоде.

**Заключение.** Применение агонистов дофамина — безопасный и надежный метод восстановления фертильности при гиперпролактинемическом гипогонадизме. Беременность и роды не способствуют росту микропролактином.

*Ключевые слова:* синдром гиперпролактинемии, беременность

В структуре нейроэндокринных нарушений, встречающихся у беременных, гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) занимает одно из основных мест. Распространенность этой патологии в популяции составляет 0,5%, повышенный уровень пролактина (Прл) наблюдается в среднем у каждой пятой пациентки с бесплодием [1, 2].

Следует подчеркнуть, что во время беременности наблюдается физиологическая гиперпролактинемия у здоровых женщин. Заслуживает внимания исследование О.А. Kletzky, посвященное синтезу и секреции Прл в период гестации и после родов. Линейное увеличение уровня Прл во время беременности авторы объясняют стимулирующим воздействием на гипофиз эстрогенов и прогестерона, в результате чего происходит гиперплазия и гипертрофия лактотрофов [3].

Какова физиологическая роль столь выраженно увеличенной продукции Прл? По-видимому, основная функция этого гормона во время беременности заключается в том, чтобы вместе с эстрогенами, прогестероном, плацентарным лактогеном и кортизолом стимулировать развитие секреторного аппарата молочной железы. Высокие концентрации прогестерона, эстрогенов и плацентарного лактогена в

период гестации ингибируют секрецию молока. Удаление источника плацентарных стероидов во время родов ведет к восстановлению размеров гипофиза и, соответственно, падению концентрации Прл. Резкое снижение уровня эстрогенов после родов способствует «разблокировке» в молочных железах рецепторов к Прл. Накопленный во время беременности гормон инициирует лактацию [4–6]. Прл необходим, главным образом, для запуска безусловных рефлексов и поддержания условнорефлекторных сигналов галактопоза и галактокинеза. Прл стимулирует образование белковых компонентов молока, активируя ферменты углеводного обмена, и является мощным регулятором синтеза лактозы. Оптимальный лактогенный эффект Прл оказывает в комплексе с другими гормонами — инсулином, системой гормона роста, окситоцином, гормонами щитовидной и паращитовидной желез [7].

Если возрастание в крови концентрации Прл в период гестации находит свое физиологическое объяснение, то изменения продукции Прл во время родового акта до настоящего времени не вполне ясны. Секреция Прл во время родов имеет многофазный характер. По данным L.A. Rigg и S.S.C. Yen, концентрация гормона в начале родовой деятельности резко снижается, достигая минимума при-

близительно за 2 ч до родоразрешения [8]. Затем происходит выброс Прл, наивысший уровень которого определяется в течение первых 2 ч после родов. В последующие 5 ч послеродового периода содержание гормона в крови прогрессивно уменьшается и затем стабилизируется. Таким образом, отмечаются резкое уменьшение содержания Прл в течение 1-й недели послеродового периода и снижение базальной секреции до уровня, предшествующего беременности, в последующие 2–3 нед [5, 9]. Акт сосания является физиологическим стимулом, индуцирующим секрецию Прл во время каждого кормления грудью.

Синтез Прл в гипофизе плода начинается с 5-й недели онтогенеза [10]. С 10-й недели концентрация гормона в крови плода возрастает, достигая максимума к концу беременности [11]. В последние недели гестации уровень Прл у плода выше, чем у матери [12]. После родов содержание Прл в крови новорожденных резко снижается и к концу 1-й недели постнатального периода соответствует уровню, характерному для здоровых детей. Физиологическая роль Прл плода заключается в его участии в процессах созревания легочной ткани и осморегуляции [13].

В последние годы интенсивно изучается внегипофизарный синтез Прл. Возможно, экспрессия негипофизарного Прл регулируется элементами, локализованными в интроне A-1 [14].

В течение гестационного периода интенсивный синтез Прл осуществляется не только лактотрофами аденогипофиза, но и децидуальной тканью. Прл, содержащийся в околоплодных водах, не связан с его поступлением из крови женщины. Концентрация гормона в амниотической жидкости в 5–10 раз превышает его содержание в сыворотке крови беременной [15, 16]. Максимальный уровень Прл в околоплодных водах достигается во втором триместре беременности в сочетании с относительно низким содержанием гормона в сыворотке крови матери и плода. Прл, синтезируемый децидуальной тканью, идентичен по своим химическим и иммунологическим свойствам гипофизарному, но в отличие от последнего не подвержен ингибирующему действию дофамина и его агонистов [17]. Экстрагипофизарный Прл, по-видимому, принимает участие в осморегуляции амниотической полости и совместно с децидуальным релаксином влияет на сократительную активность матки в родах [17]. Установлено влияние Прл на синтез сурфактанта в легких и абсорбцию кальция в кишечнике плода.

Разнообразные биологические эффекты Прл представляют огромный научный и практический интерес, который сохраняется в течение всего периода изучения этого гормона.

**Что такое гиперпролактинемия и каковы ее последствия?** Хроническая гиперпродукция Прл приводит к нарушениям менструального цикла, ановуляции и бесплодию, галакторее и увеличению массы тела. Для ГГ у женщин типична нормогонадотропная ановуляция, при этом вызванное им бесплодие потенциально излечимо.

**Какие препараты рекомендованы для восстановления фертильности при гиперпролактинемическом гипогонадизме (ГГ)?**

В настоящее время к разрешенным в период планирования беременности препаратам отнесены препараты агонистов дофамина – достинекс (каберголин) и бромкриптин. Лечение агонистами дофамина женщин продолжается вплоть до наступления беременности и отменяется сразу после ее наступления и диагностики. Препараты агонистов дофамина не обладают эмбриотоксичностью, отмена обусловлена тем, что во время беременности повышенный уровень пролактина физиологичен и наличие исходной гиперпролактинемии, очевидно, не влияет на ее течение, поэтому в продолжении лечения агонистами дофамина нет необходимости. Результативность применения агонистов дофамина при ГГ очень велика: в течение 24 нед восстановление овуляции и/или наступление беременности происходит у 52% больных с ГГ при приеме бромкриптина (5–10 мг/сут) и 72% больных при приеме каберголина (достинекса в дозе 1–2 мг/нед), при увеличении продолжительности терапии до 40 нед у 90% больных при приеме достинекса восстанавливается овуляция и/или наступает беременность [18].

Для ведения беременных с синдромом гиперпролактинемии необходимо ответить на следующие вопросы: безопасность препаратов, применяемых для лечения ГГ и влияние собственно заболевания на течение беременности и развитие плода.

При оценке безопасности терапии агонистами дофамина, принципиально важны исследования беременных, получавших данный вид терапии длительно или на протяжении всей беременности. По данным W. de Wit при беременности 10 женщин с макропролактинемией во 2 и 3 триместре принимали бромкриптин для профилактики возможного увеличения опухоли: у родившихся 13 детей аномалий развития не выявлено. Физическое и психомоторное развитие детей в течение периода наблюдения (от 7 мес до 5 лет) соответствовало возрасту [19]. Сегодня уже накоплены данные по применению каберголина: проведено многоцентровое исследование в гинекологических и эндокринологических стационарах, включающее наблюдение за 205 женщинами с гиперпролактинемией (всего 226 беременностей), получавших каберголин в дозе 0,125–4 мг/нед. Период воздействия на плод составил от 1 до 144 дней. В итоге исследования не отмечено тератогенного эффекта или негативного влияния на здоровье матери, частота многоплодной беременности и преждевременных родов не превышала таковую в популяции [20]. Интерес представляют данные 12-летнего наблюдения A. Colao (2008) за течением 329 беременностей, индуцированных каберголином. Беременность закончилась родами у 258 женщин, в том числе 250 живых новорожденных, 4 мертворожденных, данные 4-х беременных были утеряны. Среди 250 беременностей, которые закончились рождением живого плода, своевременные роды на сроке более 37 нед были у 193 женщин (77%), на сроке менее 37 нед 45 (18%). При рождении 62% новорожденных весили 3–4 кг. За время наблюдения произведено 77 прерываний беременности, в том числе 31 – по желанию женщины, 30 – самопроизвольное прерывание беременности (9,1%) и 13 – по медицинским показаниям [21]. Фактически, частота самопроизвольного прерывания беременности соответствует данным среди популяции практически здоровых беременных.

Данные литературы об особенностях течения беременности и родов у пациенток с гиперпролактинемией



достаточно противоречивы. Довольно часто авторами посвященных этой проблеме публикаций подчеркивается распространенность невынашивания плода. Большинство репродуктивных потерь приходится на первую треть беременности, значительно реже самопроизвольное прерывание происходит во II триместре. Частота самопроизвольных абортов составляет от 7,4 до 32% [2, 21]. Как показано в обзорной статье М.Е. Molitch, частота спонтанного прерывания беременности при индуцированной бромокриптином беременностью составляет 9,9% [22], по данным А. Colaо частота спонтанного прерывания беременности при индуцированной каберголином беременностью - 9,1% [21], что практически не отличается от средних популяционных показателей (10–15%). Заслуживает внимания публикация S. Randall [23], изучавшего течение беременности при макро- и гиперпролактинемии неопухолевого генеза. Общая частота прерываний беременности в I триместре составляла 12%, однако если в группе пациенток с идиопатической формой заболевания частота спонтанных абортов была 8,8%, то среди женщин с макроаденомами достигала 18,8%.

Получены данные о снижении частоты раннего прерывания беременности среди пациенток с пролактиномами, применявших агонисты дофамина (бромокриптин) до наступления беременности. В группе женщин, применявших препарат до зачатия (на ранних сроках беременности препарат отменялся), самопроизвольные аборты произошли в 7% случаев, при спонтанной беременности репродуктивные потери были отмечены в 27% наблюдений [24]. Одно из исследований, посвященных проблеме исходов беременности у больных с гиперпролактинемией, было проведено А.М. Rossi [21]. Спонтанные аборты произошли у 17% женщин. Высокая частота самопроизвольного прерывания беременности в I триместре (25%) у таких пациенток отмечена и отечественными клиницистами [22]. К факторам риска репродуктивных потерь авторы относят наличие других эндокринных заболеваний (субклинический гипотиреоз) и большую продолжительность заболевания (более 6 лет). Ряд исследователей относят беременных с гиперпролактинемией к группе риска развития раннего токсикоза и гестоза [23, 24].

По данным Н.В. Семеновой [25], родоразрешение через естественные родовые пути возможно у 75–84% больных с ГГ [29]. Своевременные роды отмечаются в 88–94% наблюдений. Частота преждевременных родов через естественные родовые пути у женщин с гиперпролактинемией значимо не отличается от показателей в популяции и составляет от 9 до 12% [30]. К числу наиболее распространенных осложнений родов при данном нейроэндокринном заболевании относится несвоевременное излитие околоплодных вод, наблюдаемое в среднем у каждой четвертой больной пациентки [27]. Тем не менее, по результатам исследования Т.В. Овсянниковой [1], суммарно осложнения родовой деятельности — преждевременное излитие околоплодных вод (12,6%), слабость родовой деятельности (6,6%), внутриутробная гипоксия плода (6,6%) — соответствовали показателям аналогичной возрастной группы здоровых первобеременных.

Достижения фармакологии позволили увеличить число больных, у которых беременность наступила в результате терапии ГГ дофаминомиметиками (каберголин, бромокриптин, хинаголид). Поэтому изучение течения беременности и родов у больных с синдромом

гиперпролактинемии в настоящее время представляет особый интерес.

## Материалы и методы

Проведено проспективное исследование по изучению течения беременности, основных показателей функции фетоплацентарной системы, родов и раннего послеродового периода у 62 больных. В зависимости от формы гиперпролактинемии были подобраны 2 основные группы. В 1-ю группу были включены больные (n=33) с опухолевым генезом заболевания (в том числе у 30 диагностирована микроаденома, у 3 — макроаденома гипофиза); 2-ю группу составили пациентки (n=29) с идиопатической формой заболевания. У всех женщин с синдромом гиперпролактинемии беременность была индуцирована дофаминомиметиками (каберголин, бромокриптин, хинаголид), которые отменяли при диагностике беременности. Группу контроля составили 20 здоровых беременных.

Все больные основных групп до зачатия были обследованы с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования.

Уровни белковых и стероидных гормонов крови в основном определяли на 5–7-й день сохраненного менструального цикла и в момент обращения при наличии олиго- и аменореи, при этом концентрацию Прл исследовали не менее 2 раз у каждой пациентки. Содержание ЛГ, ФСГ,  $E_2$  и общего тестостерона (Тобщ) определяли на автоматизированной хемилюминесцентной системе ACS-180 PLUS (Bayer, США). Содержание Прл, ТТГ,  $T_4$  св и ДГЭА-С определяли на автоматизированной хемилюминесцентной системе IMMULITE (DPC, США). Биохимические показатели определяли в отделении гормональных методов исследования клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова.

В течение беременности у женщин с интервалом 4–6 нед определяли концентрацию Прл, плацентарного лактогена (ПЛ). В I триместре производили анализы крови для изучения уровня хорионического гонадотропина (ХГ). Во II и III триместрах беременности исследовали концентрацию эстриола ( $E_3$ ) в плазме крови. В 16–17 нед беременности анализировали содержание фетопротейна (АФП) на автоматизированной хемилюминесцентной системе IMMULITE (DPC, США). Определение содержания ПЛ и  $E_3$  проведено с помощью радиоиммунного анализа с использованием наборов рио-ПЛ-125I и СТЕРОН-Е3-125I (Беларусь). Уровень плацентарного белка  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) исследовали в первой трети беременности, плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина (ПАМГ-1) — во II и III триместрах с помощью тест-систем «АМГФ-Ферти-тест М» (иммуоферментный анализ), разработанных в лаборатории клеточной иммунопатологии и биотехнологии НИИ МЧ РАМН.

УЗИ органов малого таза до и во время беременности, а также доплерометрию всем беременным производили на аппаратах Toshiba SSH-140A (Япония) и Acuson 128 XP/10 (США), относящихся к системам контактного сканирования и работающих в реальном времени, с конвексными и линейными датчиками частотой 3,75 и 5,0 МГц (для трансабдоминального исследования), 6,0 МГц (для трансвагинального сканирования). Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили в ФГУ ЭНЦ на оборудовании Magnetom impact (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тл. При необходимости проводилось конт-

растирование с внутривенным введением контрастного вещества (гадолиниум).

Всем беременным основных групп один раз в 3 мес проводили офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна, определение остроты зрения, а также периметрию на белые и хроматические цвета с обязательным определением полей цветового зрения). Кардиотокографические исследования плода проводили в III триместре беременности непрямым способом аппаратом Fetal Monitor (Models IM 76 и AM 66, США). Беременные с синдромом гиперпролактинемии за 1–2 нед до предполагаемого срока родов были госпитализированы в отделение патологии беременных клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М. Сеченова. Роды вели под постоянным кардиомониторным контролем (Models IM 76 и AM 66 Fetal Monitor, США). Все последы, а также соскобы из матки, полученные при самопроизвольном прерывании беременности, были подвергнуты патоморфологическому изучению. Всем женщинам с пролактиномами проведена МРТ головного мозга через 2 мес после родов.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы SPSS (версия 9,0). Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ). Для параметрических качественных признаков использованы критерии Хи-квадрат, для количественных – критерий Манн-Уитни. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Ни в одном из наблюдений вплоть до окончания гестационного периода патологических изменений при проведении периметрии не выявлено. В I триместре в основной группе отмечена высокая частота угрозы прерывания беременности — 48,4% случаев, в группе сравнения — 15%. Самопроизвольное прерывание беременности при гиперпролактинемии произошло у 10 (16,1%) пациенток, однако значимых различий с группой сравнения не получено ( $p=0,2$ ). У большинства женщин прекращение развития эмбриона произошло на 6–7-й неделе гестации. Обращала внимание относительно высокая частота неразвивающейся беременности (8 из 10 пациенток, 80% от общего числа самопроизвольного прерывания в ранних сроках). Частота самопроизвольного прерывания беременности у больных с микроаденомами гипофиза (24,2%,  $n=8$ ) несколько выше аналогичного показателя у пациенток с идиопатической гиперпролактинемией (7%,  $n=2$ ), однако эти различия были незначимыми (табл. 1). В среднем уровень пролактина в сыворотке крови у пациенток с самопроизвольным прерыванием беременности несколько превышал таковой у женщин с прогрессирующей беременностью, тем не менее, статистически значимых различий между показателями не выявлено (соответственно  $3521,1 \pm 670,7$  и  $2529,5 \pm 227,8$  мкЕд/мл) (табл. 2). Динамика содержания пролактина во время беременности представлена в таблице 3. У беременных с гиперпролактинемией (основная группа) с прервавшейся в последствии беременностью уже на сроке 6 нед констатировано значимое снижение средних концентраций в сыворотке крови плацентарного лактогена (табл. 4), прогестерона и трофобластического  $\alpha_1$ -гликопротеина. По данным патоморфологического исследования материала, полученного при выскабливании, проведенного у беременных с ранее диагностированным синдромом

гиперпролактинемии, выявлена недостаточность децидуализации и инвазии цитотрофобласта.

Течение беременности во II триместре у пациенток с ГГ в анамнезе характеризовалось значительной частотой (40,3%) угрозы прерывания в различные сроки. Одним из типичных осложнений в III триместре явился гестоз, преимущественно в виде водянки беременных (45%; в группе сравнения — 15%) ( $p=0,2$ ). Следует отметить довольно высокую частоту развития хронической плацентарной недостаточности легкой степени у больных с синдромом гиперпролактинемии. Это подтверждается результатами определения в сыворотке крови обследованных женщин гормонов и белков, характеризующих функцию фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, трофобластический  $\alpha_1$ -гликопротеин, плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин) (табл. 5, 6). У 43% пациенток с гиперпролактинемией при УЗИ отмечены признаки преждевременного созревания плаценты. В результате доплерометрии зарегистрирован ряд гемодинамических нарушений в аорте и средней мозговой артерии плода. По данным кардиотокографии, признаки хронической гипоксии плода отмечались в 39% случаев.

Наиболее объективным методом исследования, дающего возможность оценить состояние плаценты, является патоморфологическое изучение этого органа. Полученные данные свидетельствовали о развитии в 76,2% случаев хронической плацентарной недостаточности 1-й и 2-й степени. Сопоставление результатов лабораторных, инструментальных и патоморфологического исследований позволяет сделать предположение о следующем генезе развития хронической плацентарной недостаточности у больных с ГГ. В ранние сроки беременности наблюдается компенсаторное усиление функции плаценты и трофобласта, которое в дальнейшем сменяется ее угнетением. Эти процессы в большинстве случаев не имеют выраженного характера, что подтверждается относительно благоприятными перинатальными исходами – все новорожденные имели нормальную массу тела при рождении.

При анализе течения родового акта у пациенток основных групп были установлены следующие особенности: несвоевременное излитие околоплодных вод (47,4%), слабость родовой деятельности (36,8%). Острая гипоксия плода возникла в 7,9% случаев. Частота асфиксии новорожденных в данной выборке составила 47%, синдром внутриутробной задержки плода диагностирован в 7,8% случаев.

По данным МРТ, проведенной в течение первых 2 мес после родов, прогрессирования роста аденом гипофиза не отмечено (в этой связи следует подчеркнуть, что наибольшее число в выборке составляли больные с микроаденомами). Аналогичные данные получены S. Randall [23].

## Выводы

Подводя основные итоги исследования, необходимо подчеркнуть, что синдром гиперпролактинемии в период гестации следует рассматривать с позиций возможного риска развития акушерской и перинатальной патологии. Относительно частое развитие хронической плацентарной недостаточности у больных с различными вариантами гиперпролактинемии является основанием для использования современных методов пренатальной



диагностики с целью своевременного выявления данной патологии и проведения адекватной терапии [31].

Роды у больных с синдромом гиперпролактинемии следует вести через естественные родовые пути с учетом возможности возникновения типичных осложнений. Наличие аденомы гипофиза не является самостоятельным показанием к операции кесарево сечение.

Так как риск формирования аденомы гипофиза или ее роста в период беременности у больных с синдромом гиперпролактинемии крайне низок [23], наличие этого синдрома не является показанием к подавлению лак-

тации. Вместе с тем всем беременным с пролактиномами показано нейроофтальмологическое обследование (определение полей и остроты зрения, осмотр глазного дна) не реже одного раза в 3 мес и обязательное выполнение МРТ через 2 мес после родов.

Восстановление фертильности агонистами дофамина (каберголин, бромокриптин) является эффективным и безопасным терапевтическим вмешательством. Во время беременности больные с ГГ должны находиться под систематическим квалифицированным наблюдением акушера и эндокринолога.

Таблица 1. Течение беременности при гиперпролактинемическом гипогонадизме, n (%)

Течение беременности	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
Прогрессирующая	25 (75,8%)	27 (93%)	52 (83,9%)	20 (100%)
Прервавшаяся	8 (24,2%)	2 (7%)	10 (16,1%)	0
Угроза прерывания в I триместре	12 (48,5%)	13 (48,1%)	25 (48,4%)	3 (15%)
Аномалии развития плода	0	0	0	0

Таблица 2. Содержание Прл (мМЕ/л) в ранние сроки гестационного периода у пациенток с прогрессирующей и самопроизвольно прервавшейся беременностью (M±δ)

Течение беременности	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
Прогрессирующая	3724,6±312,0*	1422,8±121,9*	2529,5±227,8*	875,9±116,2
Прервавшаяся	3887,6±791,4	2055,0±125,0	3521,1±670,7	-

\* наличие статистически значимых различий (p<0.05)

Таблица 3. Содержание Прл (мМЕ/л) в период гестации в сыворотке крови обследованных пациенток (M±δ)

Срок беременности, нед.	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
6	3724,6±312,0*	1422,8±121,9*	2769,4±231,7*	875,9±116,2
10-11	5368,4±469,0*	2322,3±193,3*	3786,8±324,1*	1120,2±97,4
16-17	6952,8±776,4*	3108,1±313,6*	4956,5±484,5*	2096,7±270,4
21-22	7433,0±750,3*	4518,7±365,9*	5919,8±452,1*	2425,0±264,8
26-27	5808,7±498,4*	4214,5±357,8	4995,9±322,1	4385,9±299,2
32-33	8269,9±713,1*	4820,3±274,9	6511,3±445,0	5242,1±436,2
36-37	7669,7±881,0	4939,7±346,0*	6335,0±518,3	6279,3±478,6

\* наличие статистически значимых различий (p<0.05)

Таблица 4. Динамика ПЛ (нмоль/л) в сыворотке крови у пациенток различных групп на протяжении беременности (M±δ)

Срок беременности, нед.	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
6	3,90±0,28*	3,81±0,31*	3,85±0,21*	6,58±0,49
10-11	24,03±0,86	26,04±0,98	25,16±0,78	24,28±1,32
16-17	86,05±2,97	88,13±4,07	87,12±2,18	76,53±4,29
21-22	146,78±6,13*	176,31±8,05*	162,11±5,41*	116,29±5,35
26-27	238,74±10,35*	240,32±8,16*	239,18±6,87*	179,47±11,69
32-33	303,13±23,52*	316,08±17,90	309,88±14,58	277,44±12,68
36-37	267,13±15,48*	304,72±14,97	287,56±11,01	322,39±13,13

\* наличие статистически значимых различий (p<0.05)

Таблица 5. Содержание ПАМГ-1 (нг/мл) в сыворотке крови больных с синдромом гиперпролактинемии во II и III триместрах беременности ( $M \pm \delta$ )

Срок беременности, нед.	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
16-17	36,1±2,47*	26,11±3,04	30,91±2,08*	19,95±1,93
21-22	44,12±6,32*	28,24±2,62	35,87±3,48*	23,35±1,70
26-27	57,79±5,94*	28,88±3,35*	42,78±3,87*	19,75±2,13
32-33	44,14±2,99*	33,71±3,39*	38,73±2,37*	20,70±2,01
36-37	51,69±6,60*	37,57±4,22*	44,01±3,88*	15,45±1,46

\* наличие статистически значимых различий ( $p < 0.05$ )Таблица 6. Динамика  $E_3$  (нмоль/л) во II и III триместрах беременности у пациенток с различными вариантами синдрома гиперпролактинемии ( $M \pm \delta$ )

Срок беременности, нед.	Основные группы			Группа сравнения (n=20)
	Микроаденома гипофиза (n=33)	Идиопатическая гиперпролактинемия (n=29)	Всего (n=62)	
16-17	43,27±5,64	35,51±3,61	39,22±3,38	34,97±4,21
21-22	92,01±6,21	83,23±7,95	88,67±5,24	79,19±8,28
26-27	127,25±7,72*	105,79±8,36	116,11±5,85	100,81±10,35
32-33	131,35±10,67	144,17±11,93	137,02±9,12	140,72±9,24
36-37	136,63±12,36*	147,93±11,80	142,66±8,48*	174,25±11,31

\* наличие статистически значимых различий ( $p < 0.05$ )

## Литература

- Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Дис. ... д-ра мед. наук М 1990; 316.
- Divers W.A., Yen S.S.C. Prolactin producing microadenomas in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 62(4): 425–431.
- Kletzky O. F., Marrs R. P., Howard W.O. Prolactin synthesis and release during pregnancy and puerperum. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(4): 545–552.
- Barberia M., Abu-Fadil S., Kletzky O. F. et al. Serum prolactin patterns in early human gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121 (4): 1107.
- Hwang P., Friesen H.G., Guyda H.J. Assay of human prolactin and factors affecting its serum concentrations. In: B. Stoll (eds). *Mammary cancer and neuroendocrine therapy*. Butterworths. 1974: 349–367.
- Mijakava J., Tamijama K., Sacata M. Concentration of growth hormone? Prolactin and TSH in maternal, fetal and amniotic compartments. *Acta Obstet Gynecol Jap* 1986; 38 (2): 161–167.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада-Х 2004.
- Rigg L.A., Yen S.S.C. Multiphasic prolactin secretion during parturition in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 215–217.
- Hernandez Horta J.L., Alonso Uriarte Q., Cortes Gallegos V. Postpartum ovarian physiology. Pituitary gonadotropins, estradiol and prolactin during 12 months of postpartum physiology. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 171–174.
- Thorner M.O., Vance M.L. *Williams textbook of endocrinology*. 9-th ed. Philadelphia 1998: 249–340.
- Aubert M.L., Grumbach M.M., Kaplan S.L. The ontogenesis of human fetal hormones: III. Prolactin *J Clin Invest* 1975; 3: 155.
- Begeot M., Dubois M.P., Dubois P.M. Evolution of lactotrophes in normal and anencephalic human fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58(4):726–30.
- Hamosh M., Hamosh P. The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 1977; 59: 1002.
- Gaasenbeek M., Geleren B., DiMattia G.E. Dnase I hypersensitivity analysis of non-pituitary human prolactin gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 152 (1–2): 147–159.
- Andersen S. Prolactin in amniotic fluid and maternal serum during uncomplicated human pregnancy. *Danish Med Bull* 1982; 29: 266–274.
- Schenker J.G., Ben-David M., Polishuk W.Z. Prolactin in normal pregnancy: relationship of maternal, fetal and amniotic fluid levels. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 834.
- Bigazzi M., Nardi E. Prolactin and relaxin: antagonism on the spontaneous motility of the uterus. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 665–668.
- Webster J., Piscitelli G., Polli A.. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):904–9.
- WitdeW., CoelinghBenninkH.J., GerardsL.J. Prophylactic bromocriptine treatment during pregnancy in women with macroprolactinomas: report of 13 pregnancies. *J Obstet Gynaecol*. 1984 Nov;91(11):1059–69.
- Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari Cl. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reproductive Toxicology* 1996, 10, p.333–337
- Colao A. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clinical Endocrinology* (2008) 68, 66–71
- Molitch M.E. Pregnancy and the hyperprolactinemic woman. *N Engl J Med* 1985; 312 (21): 1364–1370.
- Randall S., Laing I., Chapman A. Pregnancies in women with hyperprolactinaemia: obstetric and endocrinological management of 50 pregnancies in 37 women. *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 20–23.
- Kuppersmith M., Rosenberg C., Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Ann Intern Med* 1994; 121(7): 473–477.
- Rossi A.M., Vilkska S., Heinonen P.K. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63(2): 143–146.
- Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Рудакова Е.А. Факторы риска репродуктивных потерь и их коррекция у женщин с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией. *Вестн Рос ассоц акуш-гин* 1999; 2:69–71.
- Бархатова Т.П., Семенова Н.В., Анашкина Г.А. Течение беременности и родов у женщин с гиперпролактинемией после лечения парлоделом. *Акуш гин* 1984; 5: 19–20.
- Прилепская В.Н. Особенности течения беременности у женщин с гиперпролактинемией различного генеза. Экстрагенитальная патология и беременность. М 1986; 135–139.
- Семенова Н.В. Течение беременности и родов у больных с гиперпролактинемией различного генеза после лечения парлоделом: Дис. ... канд. мед. наук М 1989: 149.
- Sas M., Godo G., Koloszar S. Pregnancy, delivery and lactation in hyperprolactinemic women. *Acta Med Hung* 1986; 43(1): 13–22.
- Сидорова И.С., Макаров И.Б. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. М: Знание-М 2000.

Поступила 06.06.2009