

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ И ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У МАТЕРЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Х.К.Насирова.¹, Д.М.Музаффарова.²

^{1,2}Ташкентский педиатрический медицинский институт.

Для цитирования: © Насирова Х.К., Музаффарова Д.М.

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКОМ БЕСПЛОДИИ И ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ У МАТЕРЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АГОНИСТЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ.ЖКМП.-2023.-Т.2-№2.-С

Поступила: 15.05.2023

Одобрена: 16.05.2023

Принята к печати: 28.06.2023

Аннотация: В данной статье авторы выполнили обзор литературы по одной из актуальных тем нейроэндокринологии, касающейся состояния развития детей, рожденных от матерей, принимавших для их зачатия агонисты дофаминовых рецепторов. Вследствие большой частоты гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста, проблема бесплодия и приема бромкриптина остается до сих пор актуальной у данной категории женщин. Из данных обзора литературы установлено, что этот вопрос обсуждается исследователями с 1975г. Вместе с тем, до сих пор нет крупных исследований по оценке развития так называемых parolodel-baby. Имеются отдельные публикации, посвященные этой теме. Большинство из них исключили тератогенный эффект препарата.

Ключевые слова: дети, агонисты дофамина, осложнения.

DOPAMIN RETSEPTORLARI AGONISTLARI BILAN DAVOLANGAN ONALARDA GIPERPROLAKTINEMIYALI BEPUSHTLIK VA HOMILADORLIK NATIJALARINING HOLATI ADABIYOTLAR SHARHI

Н.К.Насирова.¹, Д.М.Музаффарова.²

^{1,2}Ташкент педиатрия tibbiyot instituti.

Izoh: © Nasirova H.K., Muzaffarova D.M.

DOPAMIN RETSEPTORLARI AGONISTLARI BILAN DAVOLANGAN ONALARDA GIPERPROLAKTINEMIYALI BEPUSHTLIK VA HOMILADORLIK NATIJALARINING HOLATI. KPTJ -2023-T.2-№2-M

Qabul qilindi: 15.05.2023

Ko'rib chiqildi: 16.05.2023

Nashrga tayyorlandi: 28.06.2023

Аннотасија: Ushbu maqolada mualliflar neyrenokreditoriya mavzularidan dolzarb bo'lgan adabiyotlar, ularning kontsepsiyasi uchun dopamine receptorlar agonistlarini qabul qilgan onalardan tug'ilgan bolalarning rivojlanishining tegishli mavzularidan birida adabiyotlarni ko'rib chiqishdi. Reproktiv yoshdagi ayollarda giperprolaktinemiyaning yuqori chastotasi, bepushtlik muammosi va bromkriptin olish muammosi ushbu toifadagi ayollar problemasiga kiradi. Adabiyot ma'lumotlaridan olingan ma'lumotlardan 1975 yildan beri ushbu masala tadqiqotchilar tomonidan muhokama qilinganligi aniqlandi. Shu bilan birga, parlo-del-chaqaloqning rivojlanishini baholash bo'yicha katta tadqiqotlar mavjud emas. Ushbu mavzu bo'yicha alohida nashrlar mavjud. Ularning aksariyati preparatning teratogen ta'sirini istisno qildilar.

Калит со'злари : bolalar, dopamine receptorlar agonistlari, asoratlar.

THE STATE OF THE ISSUE OF HYPERPROLACTINEMIC INFERTILITY AND PREGNANCY OUTCOMES IN MOTHERS TREATED WITH DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS REVIEW OF LITERATURE

Kh.K.Nasirova.¹, D.M.Muzaffarova.²

^{1,2}Tashkent pediatric medical institute.

For situation: © Makhkamova M.B., Shamansurova Z.M., Abdulazizkhoeva R.B.

THE STATE OF THE ISSUE OF HYPERPROLACTINEMIC INFERTILITY AND PREGNANCY OUTCOMES IN MOTHERS TREATED WITH DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS.JCPM.-2023.T.2-№2.-A

Received: 15.05.2023

Revised: 16.05.2023

Accepted: 28.06.2023

Annotation: In this article, the authors performed a review of the literature on one of the relevant topics of neuroendocrinology regarding the state of development of children born from mothers who accepted agonists of dopamine receptors for their conception. Due to the high frequency of hyperprolactinemia in women of reproductive age, the problem of infertility and taking bromocriptin remains still relevant in this category of women. From the literature review data, it has been established that this issue has been discussed by researchers since 1975. At the same time, there are still no major studies on the evaluation of the development of the so-called Parlo-del-Baby. There are separate publications on this topic. Most of them excluded the teratogenic effect of the medicine.

Key words: children, agonists of dopamine receptors, complications.

Распространенность бесплодия у женщин фертильного возраста. Бесплодие, то есть невозможность установления клинической беременности после 12 месяцев регулярных незащищенных половых контактов, обусловлено самыми разнообразными как мужскими, так и женскими факторами [1]. По оценкам, бесплодие затрагивает от 8 до 12% пар, пытающихся зачать ребенка во всем мире. Хотя на мужские факторы приходится более половины причин бесплодия, женщины по-прежнему несут большую часть социальной стигмы [2].

По оценкам, распространенность бесплодия среди женщин репродуктивного возраста составляет одна из каждых семи пар в западном мире и одна из каждых четырех пар в развивающихся странах [3]. В исследовании, проведенном Национальным обзором роста семьи, в ходе которого были опрошены 12 000 женщин в Соединенных Штатах, распространенность бесплодия снижалась с увеличением возраста женщины [4]. Когда женщина становится старше, ее шансы на бесплодие увеличиваются. У женщин в возрасте от 15 до 34 лет показатели бесплодия колебались от 7,3 до 9,1%. У женщин в возрасте от 35 до 39 лет показатели бесплодия увеличились до 25%. Наконец, у женщин в возрасте от 40 до 44 лет вероятность бесплодия составляет 30%. Во всем мире уровень бесплодия выше в Восточной Европе, Северной Африке и на Ближнем Востоке. Во всем мире 2% женщин в возрасте от 20 до 44 лет никогда не имели возможности родить живого ребенка, а 11% женщин, живорожденных в прошлом, не могли родить еще одного ребенка [5].

Патофизиология. Бесплодие по женскому фактору можно разделить на следующие широкие категории: овуляторная дисфункция, заболевание фаллопиевых труб, причины со стороны матки и качество ооцитов. Качество ооцитов в первую очередь зависит от возраста женщины и является самым мощным фактором, определяющим фертильность. Большинство причин невозрастного женского бесплодия подпадают под определение овуляторной дисфункции — примеры включают гипогонадотропный гипогонадизм, синдром поликистозных яичников, преждевременную недостаточность яичников и гиперпролактинемия [6]. Гиперпролактинемия вызывает бесплодие за счет подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Когда уровень пролактина чрезмерно высок, передняя доля гипофи-

за прекращает секретировать лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Это снижение уровня гонадотропинов приводит к нарушению регуляции менструального цикла и вызывает снижение высвобождения эстрогена яичниками, что впоследствии вызывает ановуляцию и бесплодие [7]. Нейролептики вызывают гиперпролактинемия, блокируя дофаминергическую передачу в тубероинфундибулярном пути, тем самым ослабляя тоническое ингибирование высвобождения пролактина. 4, 5 Одно исследование показало, что у 65,6% женщин репродуктивного возраста, принимающих типичные нейролептики, развилась гиперпролактинемия, что делает этот побочный эффект очень важным, который следует учитывать при лечении психотических заболеваний у женщин [8].

Физиология секреции пролактина. Пролактин представляет собой полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот, который секретруется лактотрофными клетками передней доли гипофиза. Пролактин также вырабатывается в жировых клетках подкожной, молочной и висцеральной тканей. Пролактин действует как гормон роста, активируя различные сигнальные пути при связывании с их рецепторами и приводя к модификации транскрипции генов. Рецепторы пролактина являются частью семейства рецепторов цитокинов класса I, расположенных в нескольких органах, таких как поджелудочная железа, матка, печень и простата. Секреция пролактина является пульсирующей, с повышением и понижением уровня в соответствии с циркадным ритмом. Секреция пролактина достигает пика примерно через 4 часа после начала сна и достигает надиря примерно через 6 часов после пробуждения. На секрецию пролактина также влияет прием пищи, стресс и сексуальная активность. 1A и 5-HT 2 рецепторы. Высвобождение пролактина ингибируется связыванием дофамина с рецепторами D 2 на лактотрофных клетках гипофиза. Дофамин вырабатывается в тубероинфундибулярных нейронах гипоталамуса и высвобождается в срединном возвышении. Затем он транспортируется в гипофиз через воротно-гипофизарную циркуляцию, где связывается с рецепторами D2. Стимуляция рецепторов D 2 на лактотрофах приводит к активации множественных сигнальных путей, завершающихся модификацией транскрипции, синтеза и высвобождения гена пролактина из гипофиза.

Принятый нормальный диапазон уровней пролактина как у мужчин, так и у женщин составляет 15–25 нг/л [8]. Значения пролактина в сыворотке 25–50 нг/мл вызывают недостаточное высвобождение прогестерона из желтого тела, укорочение лютеиновой фазы, что может привести к бесплодию и проявляется гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГ). Уровни выше 25 нг/мл считаются повышенными у женщин [9]. Значения пролактина 50–100 нг/мл вызывают аномальную обратную связь по гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к ановуляции, соответствующей олигоменорее или аменорее. Концентрация пролактина выше 100 нг/мл чаще всего связана с аденомами гипофиза. Длительная гиперпролактинемия может вызвать гипостроению из-за его хронического подавления ГнРГ, что может подвергнуть женщин риску остеопороза [9]. Физиологически пролактин способствует увеличению груди во время беременности и выработке молока во время лактации [9].

Таким образом, гиперпролактинемия приводит к ингибированию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГГГ) на многих уровнях. Пролактин ингибирует как высвобождение ГнРГ из гипоталамуса, так и его действие на переднюю долю гипофиза. У женщин пролактин также ингибирует механизм положительной обратной связи эстрадиола при высвобождении ЛГ. Снижение секреции ГнРГ приводит к уменьшению высвобождения ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза, что в конечном итоге приводит к снижению секреции эстрогена и тестостерона.

Этиология гиперпролактинемии. Как известно, гиперпролактинемия может вызывать нарушения менструального цикла, гинекомастию, снижение либидо, импотенцию и бесплодие [10]. Гиперпролактинемия может быть вызвана физиологическими изменениями, патологическими состояниями, лекарственными препаратами, избытком макропролактина или может быть идиопатической [11, 12]. Основными физиологическими причинами являются беременность, эндогенные эстрогены, кормление грудью и стресс, травма грудной клетки и упражнения, в то время как распространенные патологические причины включают пролактиномы, другие образования седла, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), хроническую болезнь почек (ХБП), цирроз печени, эпилептические судороги и первичный гипотиреоз [11, 12]. Нейролептики,

антидепрессанты и противорвотные средства являются одними из наиболее распространенных лекарств, вызывающих гиперпролактинемия. [13]. Макропролактин представляет собой большую молекулу пролактина, в основном связанную с иммуноглобулинами, и может привести к гиперпролактинемии из-за снижения почечного клиренса [14].

Первое исследование, всесторонне описывающее этиологию гиперпролактинемии у большой когорты пациентов, обращающихся в третичный специализированный центр в ОАЭ., было опубликовано в 2019 г. [15]. Результаты показали, что у значительной части пациентов была диагностирована транзиторная гиперпролактинемия. Авторы подчеркнули, что поскольку у значительной части нынешних пациентов была транзиторная гиперпролактинемия, рекомендуется повторное измерение пролактина перед рассмотрением дальнейших исследований. Пролактиномы и лекарства были наиболее распространенными причинами непреходящей гиперпролактинемии в текущем исследовании. Уровень пролактина >250 нг/мл свидетельствовал о макропролактинеме.

Результаты обзора литературы. Одной из первых публикаций по изучаемому вопросу была статья Thorne M.O. и др. о 12 женщинах, получавших лечение бромокриптином по поводу гиперпролактинемии и бесплодия, у которых наступило 13 беременностей. Уровни пролактина до лечения были зарегистрированы у 11 пациенток и были нормальными у трех. У пяти пациенток были подозрения на опухоли гипофиза и они получали также лучевую терапию для предотвращения отека гипофиза и возможных дефектов полей зрения, вызванных давлением опухшей железы на зрительный нерв. Десять из 13 беременностей подошли к сроку и все дети родились нормальными. При появлении у пациентки с опухолью гипофиза дефекта поля зрения на 38-й неделе беременности были индуцированы роды, после родов дефект исчез. Многоплодной беременностью и серьезных осложнений не наблюдалось [18]. Затем в 1977 г появилась статья Jürgensen O., который сообщил о цервикальной недостаточности и преждевременных родах после лечения бромокриптином [17].

Согласно результатам другого исследования, опубликованного в 1978 г была опубликована первая статья об исходе 448 завершенных беременностей у матерей, получавших бромокриптин на каком-то этапе в первые недели беременности.

Частота спонтанных аборт, беременностей двойней и пороков развития сравнивалась с таковой для «нормальной» популяции. На основании этого ограниченного материала был сделан вывод о том, что применение бромкриптина для восстановления фертильности у женщин с гиперпролактинемией не связано с повышенным риском аборта, многоплодной беременности или возникновения пороков развития у новорожденных [16].

В 2007 г в России были опубликованы результаты диссертационной работы Рашидовой Е.Ю. «Репродуктивное здоровье девушек, рожденных от индуцированной бромкриптином беременности» [39]. В архиве центра эндокринологии г. Москвы были отобраны 44 женщины с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, родивших девочек 14 – 27 лет назад, зачатых на фоне бромкриптина. В итоге были вызваны на обследование 25 девушек в возрасте 14-27 лет, составивших основную группу. Были выполнены антропометрические, гормональные исследования. Авторы сделали ряд выводов, среди которых были следующие: 1) у девушек, родившихся от индуцированной бромкриптином беременностью, достоверно чаще встречаются проявления психической дезадаптации и психовегетативные расстройства по сравнению с группой контроля, 2) бромкриптин не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие рожденных в результате его применения девочек, 3) учитывая наличие признаков психической дезадаптации у 62,5% девушек от матерей с ГГ целесообразна помощь семейного психолога, начиная с раннего возраста ребенка, 4) девушки от индуцированных бромкриптином беременностей входят в группу риска по развитию первичного гипотиреоза (манифестного и субклинического), в связи с чем целесообразно динамическое наблюдение эндокринолога, начиная с детского возраста.

В 2013 г было опубликована статья «Применение препаратов, воздействующих на центральную нервную систему, во время беременности» (результаты многоцентрового исследования в Швеции) [29]. В данной статье была обобщена литература по таким препаратам, применяемым во время беременности: опиоидам, противосудорожным препаратам, препаратам, применяемым при болезни Паркинсона, нейролептикам, седативным и снотворным средствам, антидепрессантам, психостимуляторам и некоторым

другим ЦНС-активным препаратам. В дополнение к обзору литературы представлены данные из Шведского медицинского реестра рождений (1996–2011 гг.). Информация о врожденных пороках развития была получена из Медицинского регистра рождений, но была дополнена данными из Регистра врожденных дефектов и из Журнала выписки из стационара, содержащими диагнозы после стационарного лечения. За эти годы анализа (1996-2011 гг) 1 552 382 женщины родили, 42 881 из них сообщили об использовании по крайней мере одного из вышеупомянутых препаратов, действующих на ЦНС, на ранних сроках беременности. Из всех 1 575 847 новорожденных 70 339 имели врожденные пороки развития любого типа; 49 499 из них были классифицированы как «относительно тяжелые», 16 145 имели какой-либо сердечно-сосудистый порок, 11 157 из них имели дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) или дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), а 4552 имели гипоспадию. Отношение шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для определенного порока развития после применения матерью определенного препарата (группы) оценивали по методу Мантеля-Хензеля, а приблизительный доверительный интервал - по методу Миеттинена [29].

Следует отметить, что в инструкции Бромкриптина указано: «.....при болезни Паркинсона, характеризующейся недостатком дофамина в некоторых структурах головного мозга, бромкриптин применяется в более высоких дозах, чем для лечения эндокринных заболеваний. Бромкриптин стимулирует рецепторы дофамина, способствуя восстановлению нейрохимического баланса в этих структурах. При применении бромкриптина уменьшается выраженность симптомов депрессии, часто наблюдаемых у больных паркинсонизмом; тремора; ригидности; акинезии и нарушения походки на всех стадиях заболевания. Бромкриптин может снижать артериальное давление (АД), однако механизм этого действия остается неясным».

Далее шведские авторы указали, что относительно мало известно об использовании антипаркинсонических препаратов в целом во время беременности [29]. Так, Амантадин применялся при болезни Паркинсона, а также для профилактики гриппа. В нескольких сообщениях о случаях применения этого препарата матерью наблюдались тяжелые врожденные пороки развития у потомства [30,31].

Из четырех женщин, принимавших амантадин для лечения паркинсонизма, две родили ребенка, а у одного ребенка была паховая грыжа [32]. Таким образом, тератогенное свойство этого препарата остается неопределенным. Для других препаратов, используемых при паркинсонизме, не существует определенных признаков тератогенного действия, но это в основном основано на сообщениях о клинических случаях. Единственным исключением является бромкриптин, который также используется для восстановления фертильности у женщин с гиперпролактинемией. В этих условиях было проведено наблюдение за 2587 беременностями без выявления каких-либо неблагоприятных последствий для потомства [33]. Каберголин применяют при паркинсонизме, а также при лечении бесплодия. У ряда женщин, забеременевших после лечения каберголином, не было выявлено повышения частоты врожденных дефектов [34, 35, 36, 37]. Всего родился 491 ребенок. Согласно публикациям, у 30 были врожденные аномалии, но только у 16 были настоящие врожденные пороки развития, 3%, что, вероятно, является нормальным показателем. Существует очень мало эпидемиологических данных о влиянии приема лекарств матерями при болезни Паркинсона и неонатальном исходе [38].

По данным авторов из Аргентины, было изучено влияние каберголина на беременность и развитие эмбриона и плода: ретроспективное исследование 103 беременностей и обзор литературы [37]. При этом, 96,9% пациенток получали Каберголин в I триместре беременности, остальные — до II. Значимых осложнений во время беременности не выявлено. У семи женщин были самопроизвольные аборты. Преждевременные роды были зарегистрированы у восьми (8,8%), только один ребенок родился с низкой массой тела для гестационного возраста. Неонатальные аномалии наблюдались у 3 (3,6%): 1 большой (синдром Дауна) и 2 малых порока развития (пупочная и паховая грыжи). Авторы смогли оценить развитие у 61 ребенка. При этом, у двоих была эпилепсия, у двоих — перивазивное расстройство развития. Не было обнаружено значительно более высокой частоты осложнений у беременных и/или детей, принимавших Каберголин, чем в нормальной популяции.

Консервативный менеджмент гиперпролактинемии. Основными целями терапии гиперпролактинемии являются восстановление и поддержание нормаль-

ной функции/фертильности половых желез и профилактика остеопороза [19]. Конкретные стратегии лечения зависят от лежащей в основе этиологии [20].

Согласно текущим рекомендациям, пациентки с бессимптомной микропролактиномой или в постменопаузе не нуждаются в лечении [21]. Тем не менее, некоторые авторы выступают за лечение женщин в постменопаузе из-за предполагаемого негативного влияния гиперпролактинемии на здоровье костей, увеличение веса и резистентность к инсулину [22, 23]. Женщинам в постменопаузе, лечащимся с помощью консервативной стратегии, требуется постоянное наблюдение за прогрессированием опухоли.

Руководящие принципы предполагают, что отмену дофамина можно попытаться отменить по крайней мере через два года терапии, если уровень пролактина нормализовался и на МРТ нет видимой опухоли; частота ремиссий от 26 до 69% наблюдалась после прекращения лечения [24]. Отмена дофамина сопряжена с риском рецидива или повторного роста опухоли, особенно в первый год, и требуется постоянное регулярное наблюдение. Отмену дофамина также можно рассматривать у женщин в постменопаузе, однако в этих условиях наблюдается повторный рост пролактиномы, и требуется постоянное наблюдение [25].

В случае беременности прием ДА следует прекратить, за исключением отдельных пациентов с макроаденомой с риском ухудшения зрения. Хотя имеется более длительный опыт применения бромкриптина во время беременности, чем каберголина, оба препарата продемонстрировали безопасность в этих условиях [26]. Риск роста пролактиномы во время беременности составляет <2% для микропролактиномы и около 18% для макропролактиномы. При ухудшении зрения варианты лечения включают восстановление ДА или хирургическое уменьшение объема. Если предстоит операция, предпочтительное время — во втором триместре. Если беременность находится в сроке или близко к нему, можно также рассмотреть индукцию родов. Сообщалось о частоте ремиссии после беременности от 10 до 60% (в среднем 27%), и грудное вскармливание, по-видимому, не увеличивает риск роста опухоли [27].

Клинические рекомендации и протоколы.

В 2017 г был опубликован «Международный документ с изложением позиции в отношении психического здоровья матери и ребенка (перинатальный период) с рекомендациями по клинической практике»,

разработанный Центрами Великобритании и Франции [28]. Цель этого документа состоит в том, чтобы изложить неформальные, предварительные и всеобъемлющие, но краткие рекомендации по охране психического здоровья матери и ребенка как области специализации. Авторы подчеркнули, что ни одна нация не приблизилась к тому, чтобы удовлетворить потребности матерей и их младенцев; там, где существуют специализированные службы, около 5 % недавно родивших матерей получают доступ к ним, а многие другие – нет. Оценка, проведенная в Бирмингеме, где есть дневной уход и специализированная общественная служба, показала, что требуется не менее пяти стационарных мест для матери и ребенка на миллион населения. Насколько удалось установить авторам, нацией с наиболее полным распространением услуг является Австралия, где есть стационарные отделения во всех крупных городах. Поиск литературы показал, что именно клинических рекомендаций по ведению пациентов с гиперпролактинемией нет.

Таким образом, подытоживая выполненный анализ литературы можно прийти к заключению, что данная тема все еще дискуссионна и требуется выполнение дальнейших исследований в виду отсутствия больших многострановых РКИ.

Выводы. Несмотря на наличие побочных эффектов на эмоциональной сфере пациентов и детей, большинство из них исключили тератогенный эффект бромокриптина и отсутствие влияния на физические здоровье детей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. //Fertil Steril. 2017;108:393–406. Elsevier Inc.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: New thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. //Hum Reprod Update. 2014;21:411–426.
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. //PLoS Med. 2012;9
4. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982–2010: data from the National Survey of Family Growth
5. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: Role

of the environment, modern lifestyle, and genetics. // Physiol Rev. 2016;96:873–909. American Physiological Society.

6. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: New insights. J Clin Invest. 2012;122:3467–3468.
7. Bostwick JR, Pharm D, Guthrie SK, Pharm D, Ellingrod VL, Pharm D. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia. //Pharmacotherapy. 2009;29:64–73.
8. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. //J Hum Reprod Sci. 2013:168–175. Wolters Kluwer—Medknow Publications. p.
9. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: Mechanisms, clinical features and management. //Drugs. 2004;2291–314. Springer.
10. Bernard V, Young J, Chanson P, Binart N. New insights in prolactin: Pathological implications. // Nat Rev Endocrinol. 2015;11:265–75. doi: 10.1038/nrendo.2015.36
11. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. //CMAJ. 2003;169:575–81
12. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. //Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58:9–22. doi: 10.1590/0004-2730000003002.
13. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. //Arch Endocrinol Metab. 2018;62:236–63. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
14. Shimatsu A, Hattori N. Macroprolactinemia: Diagnostic, clinical, and pathogenic significance. //Clin Dev Immunol. 2012;2012 doi: 10.1155/2012/167132. 167132.
15. Malik AA, Aziz F, Beshyah SA, Aldahmani KM. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre. //Sultan Qaboos Univ Med J. 2019 May;19(2):e129-e134. doi: 10.18295/squmj.2019.19.02.008.
16. Griffith RW, Turkalj I, Braun P. Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine. //Br J Clin Pharmacol. 1978 Mar;5(3):227-31. doi: 10.1111/j.1365-2125.1978.tb01629.x.

17. Jürgensen O, Taubert HD. Cervical incompetence and premature delivery after bromocriptine therapy for infertility. // *Lancet*. 1977 Jul 23;2(8030):203-4. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90229-x.
18. Thorner MO, Besser GM, Jones A, Dacie J, Jones AE. Bromocriptine treatment of female infertility: report of 13 pregnancies. // *Br Med J*. 1975 Dec 20;4(5998):694-7. doi: 10.1136/bmj.4.5998.694.
19. Serri O., Chik C.L., Ur E., Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. // *Can. Med. Assoc. J*. 2003;169:575–581
20. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A., Abs R., Bonert V., Bronstein M.D., Brue T., Cappabianca P., Colao A., Fahlbusch R., et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. // *Clin. Endocrinol. Oxf*. 2006;65:265–273. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x.
21. Mazziotti G., Frara S., Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. // *Endocr. Rev*. 2018;39:440–488. doi: 10.1210/er.2018-00005.
22. Iacovazzo D., De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: // *Pros. Endocrine*. 2015;48:76–78. doi: 10.1007/s12020-014-0377-9
23. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A., Society E. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96:273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692
24. Santharam S., Fountas A., Tampourlou M., Arlt W., Ayuk J., Gittoes N., Toogood A., Karavitaki N. Impact of menopause on outcomes in prolactinomas after dopamine agonist treatment withdrawal. // *Clin. Endocrinol. Oxf*. 2018;89:346–353. doi: 10.1111/cen.13765.
25. Huang W., Molitch M.E. Pituitary Tumors in Pregnancy. // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am*. 2019;48:569–581. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.004.
26. Auriemma R.S., Perone Y., Di Sarno A., Grasso L.F., Guerra E., Gasperi M., Pivonello R., Colao A. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98:372–379. doi: 10.1210/jc.2012-3039.
27. Domingue M.E., Devuyst F., Alexopoulou O., Corvilain B., Maiter D. Outcome of prolactinoma after pregnancy and lactation: A study on 73 patients. // *Clin. Endocrinol. Oxf*. 2014;80:642–648. doi: 10.1111/cen.1237
28. Brockington I, Butterworth R, Glangeaud-Freudenthal N. An international position paper on mother-infant (perinatal) mental health, with guidelines for clinical practice. // *Arch Womens Ment Health*. 2017 Feb;20(1):113-120. doi: 10.1007/s00737-016-0684-7.
29. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013 Oct 10;6(10):1221-86. doi: 10.3390/ph6101221
30. Nora J.J., Nora A.H., Way G.L. Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. // *Lancet*. 1975;306:607. doi: 10.1016/S0140-6736(75)90198-1.
31. Pandit P.B., Chitayat D., Jefferies A.L., Landes A., Qamar I.U., Koren G. Tibial hemimelia and tetralogy of Fallot associated with first trimester exposure to amantadine. // *Reprod. Toxicol*. 1994;8:89–92. doi: 10.1016/0890-6238(94)90072-8.
32. Golbe L.I. Parkinson's disease and pregnancy. // *Neurology*. 1987;37:1235–1249. doi: 10.1212/WNL.37.7.1235.
33. Krupp P., Monka C. Bromocriptine in pregnancy: Safety aspects. // *Klin. Wochenschr*. 1987;65:823–827. doi: 10.1007/BF01727477.
34. Ricci E., Parazzini F., Molta T., Ferrari C.I., Clavenna A., Rocchi F., Gangi E., Paracchi S., Gasperi M., Lavessari M., et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. // *Reprod. Toxicol*. 2002;16:791–793. doi: 10.1016/S0890-6238(02)00055-2.
35. Colao A., Abs R., González Bárcena D.G., Chanson P., Paulus W., Kleinberg D.L. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: Extended results from a 12-year observational study. // *Clin. Endocrinol*. 2008;66:66–71.
36. Lebbe M., Huvinont C., Bernard P., Maiter D. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women. // *Clin. Endocrinol*. 2010;73:236–242.
37. Stalldecker G., Mallea-Gil M.S., Guitelman M., Alfieri A., Ballarino M.C., Boero L., Chervin A., Danilowicz K., Diez S., Fainstein-Day P., et al. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: Retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. // *Pituitary*. 2010;13:345–350. doi: 10.1007/s11102-010-0243-6.

38. Kranick S.M., Mowry E.M., Colcher A., Horn S., Golbe L.I. Movement disorders and pregnancy: A review of the literature. //Mov. Disord. 2010;25:665–671. doi: 10.1002/mds.23071

Информация об авторах:

© НАСИРОВА Х.К.- Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан.
© МУЗАФФАРОВА Д.М. - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан.

Муаллиф хақида маълумот:

© NASIROVA X.K.- Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, O'zbekiston.
© MUZAFFAROVA D.M.-Toshkent pediatriya tibbiyot instituti, O'zbekiston.

Information about the authors:

© NASIROVA KH.K.- Tashkent pediatric medical institute, Uzbekistan.
© MUZAFFAROVA D.M.- Tashkent pediatric medical institute, Uzbekistan.