

DOI: 10.56871/MTP.2023.93.17.046

УДК [616.433+618.11-006.55]-055.2-07-08

ОСОБЕННОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹,
Наталья Сергеевна Канавец¹, Павел Александрович Мочалов¹,
Владимир Станиславович Василенко¹, Екатерина Борисовна Карповская¹,
Юлия Борисовна Семенова¹, Наталья Валерьевна Худякова²,
Анна Анатольевна Ужегова³, Марта Кабикеновна Кабикенова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Российская Федерация,
Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина». 195271, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, д. 27

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии
с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-8833-30X SPIN: 3227-8438

Для цитирования: Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Канавец Н.С., Мочалов П.А., Василенко В.С., Карповская Е.Б.,
Семенова Ю.Б., Худякова Н.В., Ужегова А.А., Кабикенова М.К. Особенности практического подхода к диагностике
и лечению гиперпролактинемий различного генеза у женщин репродуктивного возраста // Медицина: теория и
практика. 2023. Т. 8. № 4. С. 247–255. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.93.17.046>

Поступила: 24.09.2023

Одобрена: 19.10.2023

Принята к печати: 09.11.2023

РЕЗЮМЕ: В статье рассматриваются подходы к диагностике и терапии синдрома гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста. Авторами рассмотрены клинические особенности опухолевых и криптогенных гиперпролактинемий, продемонстрированы наиболее частые патологические эффекты повышенного уровня пролактина. В статье приводятся данные собственного исследования, по результатам которого показана идентичность клинико-лабораторных проявлений синдрома гиперпролактинемии у пациенток с пролактиномами и идиопатической гиперпролактинемией. Особенное внимание уделено необходимости своевременной диагностики и назначения терапии пациенткам с идиопатической гиперпролактинемией. Полученные результаты важны для оценки прогноза, в том числе репродуктивного, для данной категории пациенток. Результаты исследования показали отсутствие принципиальных различий клинических проявлений при опухолевой и идиопатической гиперпролактинемии, что доказывает необходимость унификации подхода к своевременной диагностике и терапии этого патологического состояния у женщин репродуктивного возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперпролактинемия, идиопатическая гиперпролактинемия, пролактинома, мастодиния, криптогенная гиперпролактинемия, аменорея, гиперандрогения, синдром мультифолликулярных яичников, агонисты дофамина.

FEATURES OF A PRACTICAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERPROLACTINEMIA OF VARIOUS GENESIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Natalia S. Kanavets¹, Pavel A. Mochalov¹,
Vladimir S. Vasilenko¹, Ekaterina B. Karpovskaya¹, Yulia B. Semenova¹,
Natalia V. Khudyakova², Anna A. Uzhegova³, Marta K. Kabikenova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Lithuania, 2² Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9³ Clinical Hospital “RZD-Medicine”. 195271, Russian Federation, St. Petersburg, Mechnikova Ave., 27

Contact information: Viktor V. Smirnov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz ORCID ID: 0000-0002-8833-30X SPIN: 3227-8438

For citation: Smirnov VV, Shapovalova AB, Kanavets NS, Mochalov PA, Vasilenko VS, Karpovskaya EB, Semenova YuB, Khudyakova NV, Uzhegova AA, Kabikenova MK. Features of a practical approach to the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia of various genesis in women of reproductive age. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(4):247-255. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.93.17.046>

Received: 24.09.2023

Revised: 19.10.2023

Accepted: 09.11.2023

ABSTRACT: The article discusses approaches to the diagnosis and therapy of hyperprolactinemia syndrome in women of reproductive age. The clinical features of tumor and cryptogenic hyperprolactinemia are considered. The most frequent pathological effects of elevated prolactin levels have been demonstrated. The article presents the data of a study carried out by the authors, the results of which showed the identity of clinical and laboratory manifestations of the syndrome in patients with prolactinomas and idiopathic hyperprolactinemia syndrome. Special attention is paid to the need for timely diagnosis and the need to prescribe therapy to patients with idiopathic hyperprolactinemia. The results obtained are important for assessing the prognosis, including reproductive, for this category of patients. The results of the study showed the absence of fundamental differences in clinical manifestations in tumor and cryptogenic hyperprolactinemia and prove the need for a unified approach to the timely diagnosis and therapy of this pathological condition in women of reproductive age.

KEY WORDS: hyperprolactinemia, idiopathic hyperprolactinemia, prolactinoma, mastodynia, cryptogenic hyperprolactinemia, amenorrhea, hyperandrogenism, multifolycular ovary syndrome, dopamine agonists.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпролактинемия (ГПРл) — это повышенное содержание пролактина в сыворотке крови. Чаще всего ГПРл встречается у молодых женщин в возрасте 25–40 лет, реже — у мужчин того же возраста. Распространенность ГПРл составляет 17 человек на 1000 населения [1–4, 6, 8, 25].

Клинически ГПРл может быть асимптомной или проявляться клиническими нарушениями, в первую очередь, со стороны репродуктивной системы: нарушение менструального цикла (дисменорея, аменорея), гипопрофертильностью вплоть до развития бесплодия, патологией молочных желез (мастодиния, мастопатия, галакторея) [15, 17].

Известно более 80 биологических эффектов пролактина (Прл) в организме. Секреция Прл тонически ингибируется пролактин-ингибирующими факторами. Главным таким фактором является пролактостатин (дофамин). Дофамин оказывает ингибирующее действие на уровне аденогипофиза через систему высокоспецифичных рецепторных структур, локализованных на мембранах лактотрофов. Основным биологическим эффектом Прл у женщин явля-

ется развитие молочных желез. В период беременности совместно с другими гормонами Прл стимулирует развитие секреторного аппарата молочной железы, в послеродовом периоде стимулирует лактацию, поддержку существования желтого тела и образование в нем прогестерона, совместно с гонадотропными гормонами участвует в синхронизации созревания фолликула и овуляции [8, 10, 13, 16, 20, 21]. У мужчин уровень Прл обычно невысок и поддерживается на достаточно стабильном уровне. Высокие уровни Прл у мужчин могут снизить продукцию тестостерона клетками Лейдига, оказывать влияние на поведенческие реакции, снижать уровень либидо, вызывать гинекомастию и эректильную дисфункцию [4, 6, 8].

Под патологической ГПРл понимают состояние, развивающиеся в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы. Основной причиной ГПРл являются аденомы гипофиза (пролактиномы). Возможно также возникновение вторичных ГПРл вследствие нарушения гипоталамо-гипофизарных нарушений при ряде других патологических синдромов. Пролактиномы составляют до 40–50% всех аденом гипофиза и до 80% функционирующих аденом ги-

пофиза [10, 14, 24, 27]. К патологическим ГПрл помимо пролактин-секретирующих аденом гипофиза приводят также следующие состояния: гипотиреоз, синдром «пустого турецкого седла», хроническая почечная или печеночная недостаточность, стрессорные и рефлекторные механизмы, синдром поликистозных яичников, лекарственные воздействия, в первую очередь, на фоне применения ингибиторов обратного захвата серотонина, других психотропных препаратов, верапамила, метоклопрамида, домперидона [5, 14, 18, 19, 23, 24].

Идиопатическая (криптогенная) ГПрл встречается достаточно часто. По данным исследования PROLEARS (2017), наиболее часто встречается лекарственно-индуцированная ГПрл (45,9%), на втором месте — опухолевая (25%), на третьем — идиопатические формы (15%) [2, 6, 9, 27]. При идиопатической ГПрл уровень Прл повышен, но данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) области гипофиза с внутривенным контрастированием не подтверждают наличие аденомы гипофиза. Для диагностики идиопатической ГПрл необходимо также исключить симптоматические и медикаментозные ГПрл.

Существуют также *функциональная ГПрл*, связанная со стрессом, и *рефлекторная ГПрл*, связанная с механическим раздражением зоны ареол, физической и сексуальной активностью, гипогликемией, длительным голоданием и т.д. В ряде случаев при длительно сохраняющихся высоких уровнях Прл и развитии патологических изменений гипофиза ранее диагностированная функциональная ГПрл может рассцениваться как патологическая [10, 17, 22]. Подход к лечению таких ГПрл, помимо устранения причины, остается дискуссионным, несмотря на то что высокие показатели Прл приводят к абсолютно тем же негативным эффектам, что и при пролактиноме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставить клинические проявления идиопатических гиперпролактинемий с клиническими проявлениями гиперпролактинемии при аденомах гипофиза (пролактиномах), определить необходимость медикаментозной коррекции гиперпролактинемии, не ассоциированной с наличием аденомы гипофиза (пролактиномы).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение периода от трех до шести месяцев в динамике обследованы две группы пациенток

в возрасте от 20 до 40 лет, имеющих уровень Прл выше 550 мЕД/л как минимум при двукратном измерении. Первую группу составили пациентки с выявленной по результатам МРТ области гипофиза с контрастированием микроаденомой гипофиза ($n=36$, средний возраст $32\pm4,6$ лет). Вторую группу составили пациентки с идиопатической ГПрл ($n=40$, средний возраст $31\pm5,7$ лет). В исследование не включались пациентки с медикаментозными ГПрл, гипотиреозом, с нарушениями функции почек, хронической болезнью почек (ХБП) от стадии С3а и выше, хроническими заболеваниями печени, надпочечниковой андрогенией. Проводилось общеклиническое обследование, в том числе пальпаторное исследование молочных желез, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и яичников. Оценивались средние уровни общего содержания Прл, а также макропролактина для исключения феномена макропролактинемии. Исследование проводилось строго натощак с соблюдением всех рекомендаций по методике исследования пролактина, за исключением рекомендации сдачи в определенный день цикла, так как у большинства пациенток в обеих группах имелась дисменорея вплоть до аменореи. Исследовался также уровень андрогенов андростендиона и дигидротестостерона у пациенток в обеих группах. Исследование проходило на базе клиники МЭДИС. Полученные данные обработаны методом статистического анализа с использованием программы Excel 5.0. Достоверность показателей оценивалась по хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой группе уровень общего Прл оказался выше по сравнению с пациентками второй группы ($1114,5\pm93,5$ и $916,71\pm73,2$ мЕД/л, $p < 0,05$). Уровень макропролактина был низким и оказался сопоставим в обеих группах ($212,64\pm19,4$ и $220,22\pm23,1$ мЕД/л, $p > 0,05$) (рис. 1).

Частота клинических проявлений у пациенток обеих групп представлена в таблице 1. Установлено, что пациентки обеих групп, независимо от генеза ГПрл, имели сопоставимые по частоте клинические проявления в виде дисменореи (соответственно 80,7 и 80,0%, вплоть до развития аменореи, соответственно 41,6 и 40,0%). Изменения со стороны молочных желез также встречались с близкой частотой в обеих группах. Так, болезненные ощущения в молочных железах отмечены у пациенток первой и второй групп в 67,7 и 72,5%, явления

мастопатии по данным УЗИ молочных желез в 47,2 и 50,0%. Галакторея встречалась относительно редко, но с одинаковой частотой в обеих группах (16,6 и 17,5% соответственно). Признаки андрогенизации также отмечались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп (38,9 и 42,5% соответственно), в том числе с формированием вторичного синдрома мультифолликулярных яичников (11,1 и 12,5% соответственно). Усредненные показатели уровня андрогенов андростендиона (А4) и дигидротестостерона (ДГТ) также были сопоставимы в обеих группах ($20,7 \pm 1,3$ и $19,3 \pm 1,3$ нмоль/л;

$611,1 \pm 107,1$ и $593,32 \pm 137,4$ пг/мл, $p > 0,05$) (рис. 2, 3).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования показали, что вне зависимости от этиологии патологической гиперпролактинемии она в одинаковой степени приводит к развитию неблагоприятных клинических проявлений в организме женщин репродуктивного возраста. Так, явления мастодинии, фиброаденоматоза молочных желез, нарушения менструального

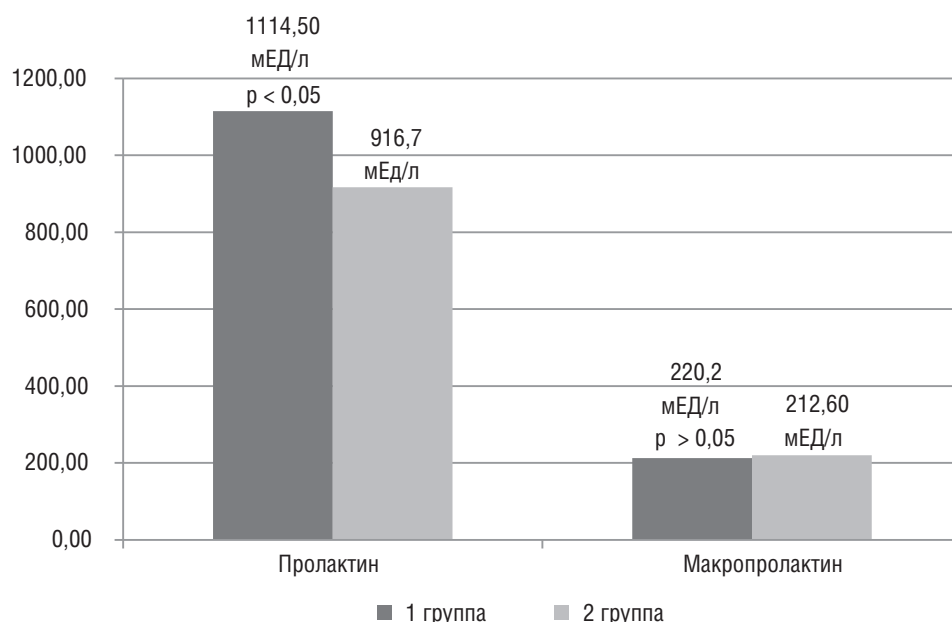


Рис. 1. Уровни общего пролактина и макропролактина у пациенток с гиперпролактинемией в исследуемых группах

Fig. 1. Levels of total prolactin and macroprolactin in patients with hyperprolactinemia in the study groups

Таблица 1

Частота различных клинических проявлений у пациенток с опухолевой и идиопатической гиперпролактинемией

Table 1

Frequency of various clinical manifestations in patients with tumor and idiopathic hyperprolactinemia

Клинические синдромы	1-я группа		2-я группа		F	p
	%	абс.	%	абс.		
Дисменорея / Dysmenorrhea	80,7	29	80,0	32	1,0	>0,05
Аменорея / Amenorrhea	41,6	15	40,0	16	0,49	>0,05
Мастодиния / Mastodynia	67,6	25	72,5	29	1,0	>0,05
Галакторея / Galactorrhea	16,6	6	17,5	7	0,41	>0,05
Мастопатия / Mastopathy	47,2	17	50,0	20	0,91	>0,05
Андрогения / Androgenia	38,9	14	42,5	17	1,0	>0,05
Мультифолликулярные яичники / Multifollicular ovaries	11,1	4	12,5	5	0,35	>0,05

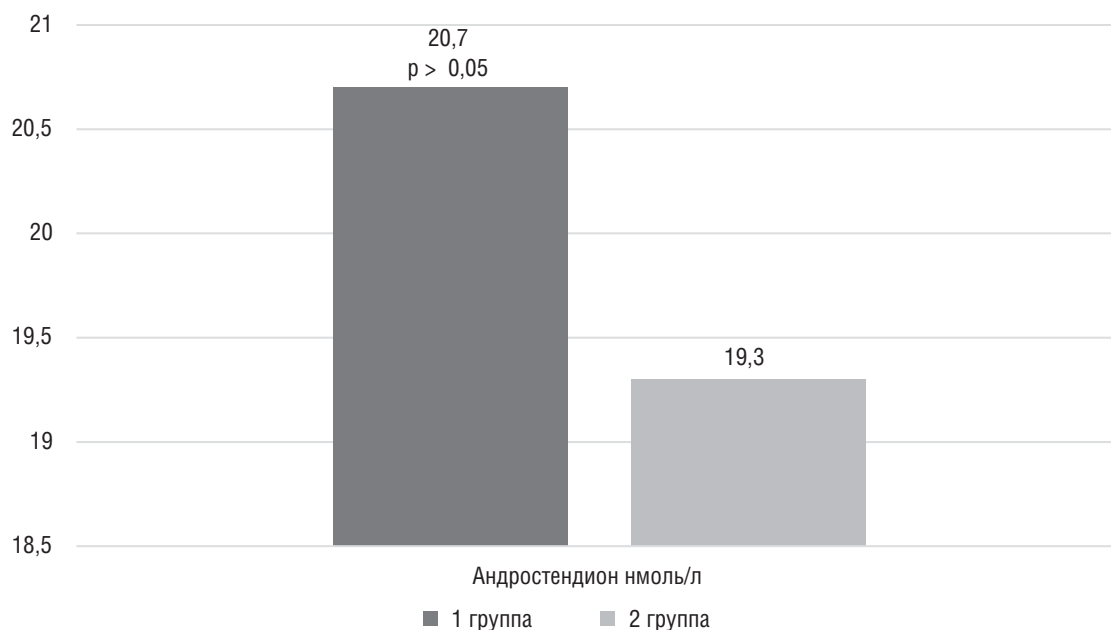


Рис. 2. Средние уровни андростендиона (A4) у пациенток с гиперпролактинемией в исследуемых группах

Fig. 2. Average levels of androstenedione (A4) in patients with hyperprolactinemia in the study groups

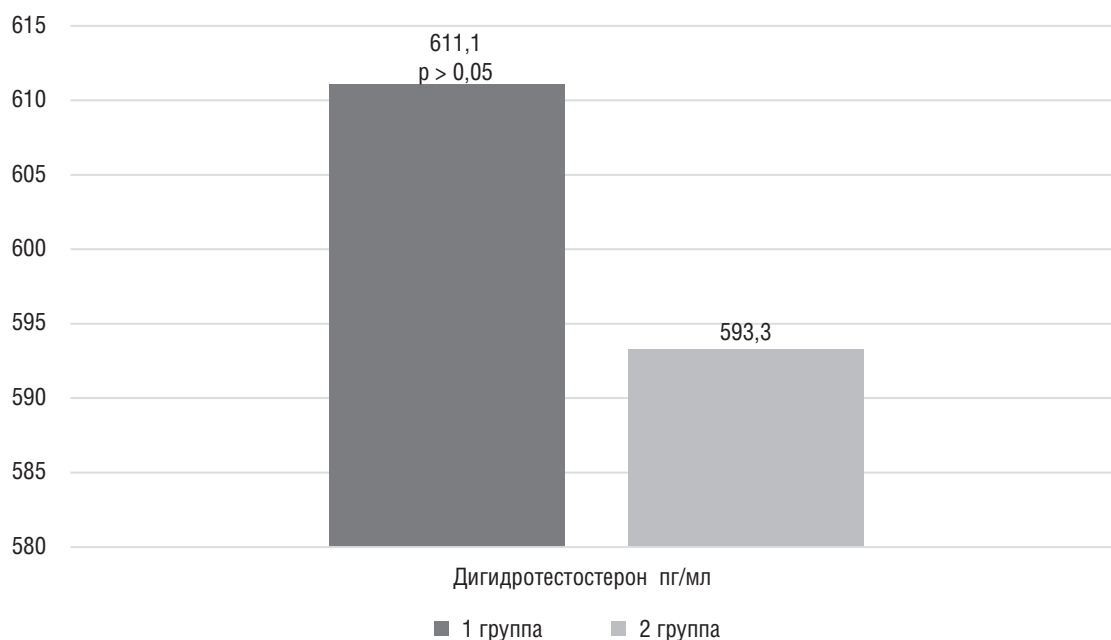


Рис. 3. Средние уровни дигидротестостерона (ДГТ) у пациенток с гиперпролактинемией в исследуемых группах

Fig. 3. Average levels of dihydrotestosterone (DHT) in patients with hyperprolactinemia in the study groups

цикла, явления андрогенизации, в т.ч. с развитием синдрома мультифолликулярных яичников, встречались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп. Проведенное исследование показывает, что необходимо назначать гипопролактинемическую терапию, в частности агонистами дофамина, всем пациенткам, независимо от причины гиперпролактинемии.

Исключением могут быть ситуации, связанные с вторичными гиперпролактинемиями, обусловленными гипотиреозом или медикаментозными гиперпролактинемиями, которые нередко возникают у пациентов, получающих терапию ингибиторами обратного захвата серотонина [5, 8, 18, 19]. В этих случаях повышенный уровень пролактина чаще всего достаточно быстро

нивелируется за счет компенсации гипотиреоза или коррекции психотропной терапии, что приводит в большинстве случаев к нормализации уровня пролактина и уменьшению патологических проявлений гиперпролактинемии [23].

Результаты исследования также не показали значимых различий по уровню пролактина и макропролактина у пациенток с идиопатическими и опухолевыми гиперпролактинемиями. Следовательно, должен быть унифицирован подход к топической диагностике. Показания к проведению МРТ области гипофиза с контрастированием должны определяться вне зависимости от уровня повышения пролактина и макропролактина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Содержание пролактина в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 550–600 мЕД/л. Существует определенная, достаточно спорная, точка зрения, что умеренное повышение уровня пролактина до 1200 мЕД/л обычно обусловлено функциональными причинами и имеет клинически незначимый характер и, как правило, не указывает на необходимость МРТ-диагностики. В этих случаях даже при наличии дисменореи и других клинических проявлений, несмотря на объективную необходимость медикаментозного лечения гиперпролактинемии, зачастую пациенткам назначают комбинированные оральные контрацептивы или ограничиваются динамическим наблюдением за этими пациентками [11, 14, 27]. Существует также мнение, что более высокие уровни пролактина чаще характерны для пациенток с аденомами гипофиза. Наше исследование показало, что средние уровни пролактина вполне сопоставимы как при опухолевой, так и при криптогенной гиперпролактинемии. Таким образом, не следует полагаться на степень повышения уровня пролактина по данным лабораторной диагностики для принятия решения о проведении МРТ гипофиза. Безусловно, для принятия решения об инициации терапии у пациенток с гиперпролактинемией необходимо учитывать определенную сложность в подготовке к сдаче анализа на пролактин, влияния внешних факторов (эмоциональная и физическая нагрузка, сексуальная активность, рефлексаторные воздействия и другие) [4, 7, 9–12, 16, 27]. В большинстве случаев врачами-эндокринологами при повышении уровня пролактина до 1000 мЕД/л рекомендуется проведение повторных исследований во избежание диагностических ошибок [4, 7, 11, 12, 23]. Другим

важным аспектом, влияющим на принятие решения о назначении терапии, является определение уровня макропролактина, повышение уровня которого может быть причиной малосимптомной или бессимптомной гиперпролактинемии. Многими исследователями считается, что макропролактинемия, в первую очередь, характерна для идиопатических гиперпролактинемий. В целом при макропролактинемии специального лечения не требуется, достаточно наблюдения и динамического измерения уровня гормона. Однако данное утверждение верно лишь отчасти, так как слишком высокие уровни макропролактина могут также оказывать патологическое воздействие на организм женщины за счет значительного превышения количественного условного порога. Уровень макропролактина, при котором возможны патологические эффекты, может различаться в зависимости от методик его определения в конкретной лаборатории. Однако обычно считается, что повышение уровня макропролактина на 60% от верхнего значения референтных показателей может приводить к клиническим проявлениям гиперпролактинемии [2, 4, 8, 11, 17]. Наше исследование показало отсутствие достоверных различий по уровню макропролактина у пациенток с пролактиномами и идиопатической гиперпролактинемией.

Что касается проведения топической диагностики, нужно отметить, что результаты МРТ гипофиза с контрастированием не являются абсолютным критерием для назначения лечения. Это связано с тем, что нередко очень маленькие размеры аденомы гипофиза (менее 3 мм) могут не верифицироваться при проведении исследования, что делает различия между идиопатическими и опухолевыми гиперпролактинемиями достаточно условными [9–11].

Существует представление, что наличие опухоли гипофиза небольших размеров (менее 10 мм) и умеренное повышение гормона также не является показанием для назначения специальных препаратов, если женщина не планирует беременность. В этом случае можно назначать комбинированные оральные контрацептивы, не забывая о том, что все они содержат эстрогены, которые теоретически могут привести к росту пролактиномы [3, 7, 9, 27].

Тем не менее пролактин влияет на синтез андрогенов у женщин в нескольких аспектах. Это, прежде всего, подавление выработки ФСГ и ЛГ что приводит к снижению синтеза эстрогенов яичниками и возникновению относительного дефицита андрогенов у женщин [12, 16, 25, 26]. Высокий уровень пролактина приводит

к нарушению овуляции и повышенному синтезу андрогенов в яичниках, в первую очередь андростендиона в результате гиперплазии стромы яичников, которая состоит из соединительной ткани гранулезных и текальных клеток. Текальные клетки вырабатывают как эстрадиол, так и андрогены, в т.ч. андростендион, который является предшественником тестостерона. Таким образом, гиперпролактинемия способствует развитию синдрома андрогении, что может привести к развитию вторичного поликистоза яичников [10, 12, 16, 27].

Проведенное исследование показало, что концепция диагностики и лечения опухолевой и идиопатической гиперпролактинемии должна базироваться не столько на этиологической причине заболевания, сколько на индивидуальных клинических проявлениях. Практические подходы должны различаться в зависимости от конкретной ситуации, наличия и выраженности симптомов. Различие в клинических подходах заключается в том, что при наличии пролактиномы лечение может быть направлено не только на снижение уровня пролактина, но и на контроль размеров опухоли с помощью лекарственной терапии или в некоторых случаях хирургического вмешательства [2, 7–9, 19, 20, 22–25].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабирова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология: Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Адамян Л.В., Ярмолинская М.И., Суслова Е.В. Синдром гиперпролактинемии от теории к практике. Проблемы репродукции. 2020; 6(2): 27–33.
3. Али Н., Каледина Е.А., Петяева А.В. Гиперпролактинемия и аутоиммунитет. Клиническая патофизиология. 2018; 24(3): 27–38.
4. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Клинические случаи гиперпролактинемии у мужчин и женщин в разные периоды жизни. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2021; 10(1): 34–40.
5. Горобец Л.Н., Буланов В.С., Литвинов А.В., Василенко Л.М. Гиперпролактинемия у больных с психическими расстройствами: клиника, диагностика, профилактика и коррекция. Методические рекомендации. Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского. 2021.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К. и др. Гиперпролактинемия. Ожирение и метаболизм. Клинические рекомендации. 2023; 20(2): 170–88.
7. Зайдиева Я.З., Горенкова О.С., Кручинина Е.В. Разбор клинических случаев лечения женщин, больных различными типами гиперпролактинемии. Медицинский совет. 2016; 5: 136–41.
8. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Кручинина Е.В. Репродуктивные исходы у женщин с различными типами гиперпролактинемии». Репродуктивное здоровье женщин и мужчин. Сборник тезисов V Всероссийской онлайн-конференции с международным участием, Москва, 17–18 октября 2020 года. М.: Печатных Дел Мастер; 2020: 23–24.
9. Иловайская И.А., Уханова Ю.А. Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов. Focus. Эндокринология. 2021; 2(4): 15–8.
10. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений. Современные проблемы науки и образования. 2019; 5: 122.
11. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Матвеев Н.Д. К вопросу о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии. Медицинская сестра. 2021; 23(3): 27–30.
12. Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Карповская Е.Б. Актуальные вопросы комплексной терапии инсулино-

- резистентности и нарушений углеводного обмена у спортсменов с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2022; 7(2): 23–8.
13. Соболевская П.А., Андреев Б.В., Гвоздецкий А.Н. и др. Взаимосвязь психоневрологических нарушений и эндокринных параметров при аутоиммунном тироидите хасимото. Педиатр. 2020; 11(4): 55–68. DOI: 10.17816/PED11455-68
 14. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Борисова Л.П. Новая концепция ювенильного ожирения с розовыми стриями как органического заболевания гипоталамо-гипофизарного аппарата, связанного с аутоиммунитетом и представляющего фактор риска пролактиномы гипофиза. Клиническая патофизиология. 2021; 27(1): 15–33.
 15. Струков Е.Л. Пролактин и гиперпролактинемия: некоторые онтогенетические аспекты. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 219.
 16. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2018; 3(2): 19–25.
 17. Хмара И.М., Чайковская А.М. Клиника, диагностика и лечение гиперпролактинемии. Медицинские новости. 2021; 8(323): 16–26.
 18. Шорманова Л.Ж., Габдильяшимова З.Т., Хамидуллина З.Г., Ахмедьянова Г.У. Взаимосвязь гипотиреоза и гиперпролактинемии. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 46–9.
 19. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г., Дзеранова Л.К. Терапия каберголином гиперпролактинемии, ассоциированной с приемом нейролептиков. Проблемы эндокринологии. 2014; 60(4): 4–11.
 20. Bernard V. et al. New insights in prolactin: pathological implications. Nat. Rev. Endocrinol. 2015; 11: 265–75.
 21. Holzer I. Hyperprolaktinämie bei Mädchen im Kindes- und Jugendalter. Journal für Gynäkologische Endokrinologie. 2022; 32(2): 65–6.
 22. Indiri R., Ferante E., Sala E. et al. Cabergoline Withdrawal Before and After Menopause: Outcomes in Microprolactinomas. Hormones and Cancer. 2019; 10 (2): 120–7.
 23. Moreno-Ruiz B., Mellado B., Zamora-Moratalla A. et al. Increase in serum prolactin levels in females improves the performance of spatial learning by promoting changes in the circuitry dynamics of the hippocampus Psychoneuroendocrinology. 2021; 124: 105048.
 24. Ntali G., Wass J.A., Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. Pituitary. 2018; 21(2): 111–8.
 25. Patubaska S. et al. Hyperprolactinaemia — a problem in patients from the reproductive period to the menopause. Menopause Rev. 2017; 16(1): 1–7.
 26. Smirnov V.V., Butko D.Y., Beeraka N.M. Updates on Molecular Targets and Epigenetic-Based Therapies for PCOS. Reproductive Sciences. 2023; 30(3): 772–86.
 27. Soto-Pedre E. et al. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia. The PROLEARS study. Endocr. Connect. 2017; 6(8): 580–8.

REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endokrinologiya. [Endocrinology]. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2016. (in Russian)
2. Adamyan L.V., Yarmolinskaya M.I., Suslova Ye.V. Sindrom giperprolaktinonii ot teorii k praktike. [Hyperprolactinemia syndrome from theory to practice]. Problemy reprodukcii. 2020; 6(2): 27–33. (in Russian)
3. Ali N., Kaledina Ye.A., Petyayeva A.V. Giperprolaktinemiya i autoimmunitet. [Hyperprolactinemia and autoimmunity]. Klinicheskaya patofiziologiya. 2018; 24(3): 27–38. (in Russian)
4. Ametov A.S., Pashkova Ye.Yu. Klinicheskiye sluchai giperprolaktinonii u muzhchin i zhenshchin v raznyye periody zhizni. [Clinical cases of hyperprolactinemia in men and women at different periods of life]. Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2021; 10(1): 34–40. (in Russian)
5. Gorobets L.N., Bulanov V.S., Litvinov A.V., Vasilenko L.M. Giperprolaktinemiya u bol'nykh s psikhicheskimi rasstroystvami: klinika, diagnostika, profilaktika i korektsiya. [Hyperprolactinemia in patients with mental disorders: clinical picture, diagnosis, prevention and correction]. Metodicheskiye rekomendatsii. Natsional'nyy meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr psikiatrii i narkologii imeni V.P. Serbskogo. 2021. (in Russian)
6. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Dzeranova L.K. i dr. Giperprolaktinemiya. Ozhireniye i metabolizm. [Hyperprolactinemia. Obesity and metabolism]. Klinicheskiye rekomendatsii. 2023; 20(2): 170–88. (in Russian)
7. Zaydiyeva Ya.Z., Gorenkova O.S., Kruchinina Ye.V. Razbor klinicheskikh sluchayev lecheniya zhenshchin, bol'nykh razlichnymi tipami giperprolaktinonii. [Analysis of clinical cases of treatment of women with various types of hyperprolactinemia]. Meditsinskiy sovet. 2016; 5: 136–41. (in Russian)
8. Zaydiyeva Ya.Z., Chechneva M.A., Kruchinina Ye.V. Reproktivnyye iskhody u zhenshchin s razlichnymi tipami giperprolaktinonii. [Reproductive outcomes in women with different types of hyperprolactinemia]. Reproductive health of women and men. Sbornik tezisov V Vserossiyskoy onlayn-konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, Moskva, 17–18 oktyabrya 2020 goda. Moskva: Pechatnykh Del Master Publ.; 2020: 23–24. (in Russian)
9. Il'ovskaya I.A., Ukhanova Yu.A. Sindrom giperprolaktinonii i adenomy gipofiza: taktika vedeniya patsiyentov. [Hyperprolactinemia syndrome and pituitary adenoma: patient management tactics]. Focus. Endokrinologiya. 2021; 2(4): 15–8. (in Russian)

10. Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.Ye. Rol' prolaktinomy v razvitiy reproductivnykh narusheniy. [The role of prolactinoma in the development of reproductive disorders]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 5: 122. (in Russian)
11. Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Matveyev N.D. K voprosu o diagnostike i lechenii sindroma giperprolaktinonii. [On the issue of diagnosis and treatment of hyperprolactinemia syndrome]. *Meditsinskaya sestra*. 2021; 23(3): 27–30. (in Russian)
12. Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Karpovskaya Ye.B. Aktual'nyye voprosy kompleksnoy terapii insulinorezistentnosti i narusheniy uglevodnogo obmena u sportsmenov s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Current issues in complex therapy of insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2022; 7(2): 23–8. (in Russian)
13. Sobolevskaya P.A., Andreyev B.V., Gvozdetskiy A.N. i dr. Vzaimosvyaz' psikhonevrologicheskikh narusheniy i endokrinnykh parametrov pri autoimmunom tiroidite khasimoto. [The relationship between psychoneurological disorders and endocrine parameters in autoimmune Hashimoto's thyroiditis]. *Pediatr*. 2020; 11(4): 55–68. DOI: 10.17816/PED11455-68 (in Russian)
14. Stroyev Yu.I., Churilov L.P., Borisova L.P. Novaya kontseptsiya juvenil'nogo ozhireniya s rozovymi striyami kak organicheskogo zabolevaniya gipotalamo-gipofizarnogo apparata, svyazannogo s autoimmunitetom i predstavlyayushchego faktor riska prolaktinomy gipofiza. [A new concept of juvenile obesity with pink stretch marks as an organic disease of the hypothalamic-pituitary apparatus associated with autoimmunity and representing a risk factor for pituitary prolactinoma]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2021; 27(1): 15–33. (in Russian)
15. Strukov Ye.L. Prolaktin i giperprolaktinemiya: nekotoryye ontogeneticheskiye aspekty. [Prolactin and hyperprolactinemia: some ontogenetic aspects]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 219. (in Russian)
16. Tayts A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V. Patofiziologicheskiye aspekty formirovaniya insulinorezistentnosti u zhenshchin s sindromom polikistoznykh yaichnikov. [Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(2): 19–25. (in Russian)
17. Khmara I.M., Chaykovskaya A.M. Klinika, diagnostika i lecheniye giperprolaktinonii. [Clinic, diagnosis and treatment of hyperprolactinemia]. *Meditsinskiye novosti*. 2021; 8(323): 16–26. (in Russian)
18. Shormanova L.Zh., Gabdil'ashimova Z.T., Khamidullina Z.G., Akhmed'yanova G.U. Vzaimosvyaz' gipotireoza i giperprolaktinonii. [The relationship between hypothyroidism and hyperprolactinemia]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 12: 46–9. (in Russian)
19. Yunilaynen O.A., Starostina Ye.G., Dzeranova L.K. Terapiya kabergolinom giperprolaktinonii, assotsirovannoy s priyemom neyroleptikov. [Cabergoline therapy for hyperprolactinemia associated with taking antipsychotics]. *Problemy endokrinologii*. 2014; 60(4): 4–11. (in Russian)
20. Bernard V. et al. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2015; 11: 265–75.
21. Holzer I. Hyperprolaktinämie bei Mädchen im Kindes- und Jugendalter. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2022; 32(2): 65–6.
22. Indiri R., Ferante E., Sala E. et al. Cabergoline Withdrawal Before and After Menopause: Outcomes in Microprolactinomas. *Hormones and Cancer*. 2019; 10 (2): 120–7.
23. Moreno-Ruiz B., Mellado B., Zamora-Moratalla A. et al. Increase in serum prolactin levels in females improves the performance of spatial learning by promoting changes in the circuit dynamics of the hippocampus *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 124: 105048.
24. Ntali G., Wass J.A., Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018; 21(2): 111–8.
25. Patubaska S. et al. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Menopause Rev*. 2017; 16(1): 1–7.
26. Smirnov V.V., Butko D.Y., Beeraka N.M. Updates on Molecular Targets and Epigenetic-Based Therapies for PCOS. *Reproductive Sciences*. 2023; 30(3): 772–86.
27. Soto-Pedre E. et al. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia. The PROLEARS study. *Endocr. Connect*. 2017; 6(8): 580–8.