

Лекции

© СОСНОВА Е.А., 2017

УДК 616.154:577.175.328]-008.61

Соснова Е.А.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; sosnova-elena@inbox.ru

Среди различных нейроэндокринных нарушений большое научное и практическое значение имеет гиперпролактинемический синдром (ГС).

В клинической лекции приведены данные по этиологии и патогенезу ГС, его распространенности в популяции. Представлены классификация, клинические варианты, диагностические критерии ГС и алгоритм обследования пациентов. Рассмотрена концепция терапии ГС, особенности течения и ведения беременности при данном виде патологии.

Ключевые слова: гиперпролактинемический синдром; гиперпролактинемия; макропролактинемия; галакторрея; патология эндометрия; дисгормональные состояния молочных желез; беременность.

Для цитирования: Соснова Е.А. Гиперпролактинемический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017; 4 (1): 4—14. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-4-14>

Sosnova E.A.

HYPERPROLACTINEMIC SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

For correspondence: Elena A. Sosnova, MD, PhD, DSci., Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru

Among the various neuroendocrine disorders hyperprolactinemic syndrome (HLS) proves to be of great scientific and practical importance. In the clinical lecture there are presented data on etiology and pathogenesis of HLS, its prevalence rate in the population. There are presented the classification, clinical variants, diagnostic criteria for HLS and the algorithm of examination of patients. There is considered the concept of the management of HLS cases, features of the course and management of pregnancy in this type of pathology.

Keywords: hyperprolactinemic syndrome; hyperprolactinemia; macroprolactinemia; galactorrhea; endometrial pathology; dishormonal state of mammary glands; pregnancy.

For citation: Sosnova E.A. Hyperprolactinemic syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(1): 4—14. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-4-14>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 10.01.2017

Accepted 20.01.2017

Среди различных нейроэндокринных нарушений большое научное и практическое значение имеет синдром гиперпролактинемии. В литературе гиперпролактинемический синдром фигурирует под целым рядом названий:

- синдром Киари—Фроммеля;
- молочная сухотка;
- синдром Ахумады—Аргонса—дель Кастильо;
- синдром персистирующей галакторреи—аменореи;
- гиперпролактинемический гипогонадизм.

В настоящее время наиболее распространенными наименованиями являются гиперпролактинемический синдром (ГС) и гиперпролактинемический гипогонадизм.

В общей популяции частота патологической гиперпролактинемии (ГП) составляет около 0,5% у женщин и 0,007% у мужчин. Чаще всего ГП встречается у женщин в возрасте 25—40 лет.

Повышенный уровень пролактина наблюдается почти у 19% пациенток с бесплодием, а среди больных с аменореей ГП выявляется в каждом четвертом наблюдении.

Пролактин (ПРЛ), гиперсекреция которого и лежит в основе ГС, представляет собой белковый гормон, получивший свое название благодаря способности инициировать лактацию у млекопитающих. Наличие секреции данного гормона выявлено у всех позвоночных, что позволяет отнести его к наиболее филогенетически древ-

ним. К настоящему времени выявлено более 300 биологических эффектов ПРЛ. Среди гипофизарных гормонов ПРЛ обладает самым широким спектром биологического действия. У женщин ПРЛ обеспечивает формирование альвеолярного аппарата молочных желез и лактацию, усиливает синтез белков, углеводов и жиров молока. Совместно с гонадотропинами ПРЛ участвует в формировании фолликула, осуществлении овуляции, стимулирует функцию желтого тела, регулирует объем и состав амниотической жидкости. Пролактину принадлежит не только важнейшая роль в обеспечении нормальной репродуктивной функции. Данный гормон оказывает непосредственное влияние на все звенья метаболизма.

Основным фактором, угнетающим секрецию ПРЛ через систему D_2 -рецепторов, локализованных на мембранах лактотрофов, является дофамин, секретируемый нейронами аркуатного ядра. Помимо дофамина, высвобождение ПРЛ ингибирует гамма-аминомасляная кислота, гонадосвязывающий пептид, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, соматостатин.

Стимулирующее воздействие на продукцию ПРЛ оказывают эстрогены, тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин, серотонин, холецистокинин, нейротензин, окситоцин, вазопрессин, галанин, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и эндогенные опиаты, а также инсулиноподобный фактор роста.

Установлено, что синтез и секреция ПРЛ не являются прерогативой только гипофиза. Многие другие органы и ткани обладают способностью продуцировать данный гормон. Иммуногистохимические методы исследования позволили обнаружить наличие ПРЛ в тканях злокачественных опухолей, слизистой оболочке кишечника, эндометрии, децидуальной оболочке, клетках гранулезы, проксимальных канальцах почек, простате, надпочечниках.

Установлено, что внегипофизарная продукция ПРЛ может частично компенсировать недостаточную выработку гормона гипофизом.

Децидуальные клетки эндометрия продуцируют ПРЛ, который по своим химическим, иммунологическим и биологическим свойствам идентичен гипофизарному. Локальный синтез ПРЛ определяется с инициации процесса децидуализации, нарастает после имплантации оплодотворенной яйцеклетки, достигает пика концентрации к 20—25 неделям беременности и снижается непосредственно перед родами. Главным стимулирующим фактором децидуальной секреции ПРЛ является прогестерон. Классические регуляторы секреции гипофизарного ПРЛ — дофамин, ВИП, тиролиберин — не оказывают воздействия на изменение данного показателя.

ПРЛ можно обнаружить в амниотической жидкости, где источником его секреции является децидуальная ткань. Децидуальный ПРЛ предотвращает отторжение бластоцисты при имплантации, а также подавляет сократительную активность матки во время беременности.

Значение продукции ПРЛ клетками миометрия остается неясным, однако известно, что прогестерон оказывает ингибирующее действие на пролактин-секретирующую активность клеток мышечного слоя матки.

Установлена продукция ПРЛ кожей и связанными с ней экзокринными железами. Потенциальным источником местного синтеза ПРЛ являются фибробласты соединительной ткани. Полагают, что ПРЛ может регулировать концентрацию соли в потовой и слезной жидкости, стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток, усиливать рост волос.

Установлено, что тимоциты и лимфоциты человека также синтезируют ПРЛ. Практически все иммунокомпетентные клетки экспрессируют рецепторы ПРЛ. Гиперпролактинемия нередко сопровождается такими аутоиммунными заболеваниями, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, увеит, рассеянный склероз.

Физиологическое значение эктопической продукции ПРЛ неизвестно. Предположительно, внегипофизарный ПРЛ действует как цитокин.

Сходство генетических, структурных и функциональных особенностей позволило объединить ПРЛ, соматотропный гормон гипофиза (СТГ) и плацентарный лактоген (ПЛ) в единое семейство. Аминокислотный состав СТГ и ПЛ совпадает на 85%, а СТГ и ПРЛ — на 35%. Все вышеперечисленные гормоны имеют общие антигенные детерминанты, обладают лактогенной и стимулирующей рост активностью.

Пролактин является одним из гипофизарных гормонов, характеризующихся молекулярным полиморфизмом.

Согласно наиболее распространенной точке зрения, около 80—90% ПРЛ вырабатывается в гипофизе и представлено мономерным полипептидом с молекулярной массой 23 кДа. До 20% общего количества ПРЛ составляет димер с молекулярным весом до 50 кДа (*big*-пролактин), а около 5% приходится на полимер с весом свыше 150 кДа, т. е. так называемый *big-big*-пролактин.

Мономер ПРЛ может существовать в двух формах — гликозилированной и негликозилированной. Гликозилированный ПРЛ отличается от негликозилированного несколько большей молекулярной массой — 25 кДа.

Происхождение высокомолекулярного ПРЛ остается неясным. Предложена гипотеза о существовании специфического белкового фактора в сыворотке крови, связывание которого с мономерной молекулой ПРЛ приводит к образованию комплекса с более высокой молекулярной массой. Таким фактором может являться иммуноглобулин G, который представляет собой собственно антитела к ПРЛ. Установлено, что у пациентов с преобладанием высокомолекулярного ПРЛ (так называемая макропролактинемия) с иммуноглобулином G нековалентно связано до 60% мономерного ПРЛ. Аутоантитела к ПРЛ встречаются у 16—24% больных с идиопатической формой ГП.

Соотношение основных форм ПРЛ может быть различным. У большинства людей преобладающей циркулирующей формой гормона является низкомолекулярный ПРЛ, который составляет порядка 40—95% от общего количества циркулирующего иммунореактивного ПРЛ. При этом удельный вес высокомолекулярного ПРЛ не превышает 10—30%. Однако описано значительное число наблюдений с превалированием в сыворотке крови форм ПРЛ с молекулярной массой выше 100 кДа. Установлено, что у 25% больных с ГП различного генеза содержание высокомолекулярного ПРЛ может составлять около 78—93% от общего количества иммунореактивного гормона. Важно отметить, что биологические и иммунологические свойства ПРЛ с низкой и высокой молекулярными массами имеют существенные различия, что в свою очередь определяет клиническую картину течения ГС.

Молекулы пролактина путем нековалентного связывания способны соединяться с белком с молекулярной массой около 150 кДа, относящимся к иммуноглобулинам группы G. Более медленная элиминация образовавшихся комплексов путем почечного клиренса приводит к тому, что в сыворотке крови определяется более высокий уровень ПРЛ. Пролактин, связанный с иммуноглобулином G, обладает практически нулевой активностью *in vitro*. Склонность ПРЛ к образованию комплексов с IgG обнаруживается у 26—87% больных с макропролактинемией.

Физиологическая ГП наблюдается у женщин во время беременности, родов и лактации, а также у новорожденных. Кроме того, секреция ПРЛ усиливается во время ночного сна, приема богатой белками пищи, полового акта, стимуляции сосков молочных желез, под влиянием физических нагрузок.

Причины, вызывающие развитие ГС, крайне разнообразны. Наиболее полно они представлены в классификации синдрома ГП, разработанной И.И. Дедовым и Г.А. Мельниченко.

Классификация синдрома гиперпролактинемии

I. Гиперпролактинемический гипогонадизм

1. Пролактиномы

- а) макроаденомы
- б) микроаденомы

2. Идиопатическая гиперпролактинемия

II. Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями

- 1. Гормонально-активные аденомы
- 2. Гормонально-неактивные опухоли
 - Синдром «пустого турецкого седла»
 - Системные заболевания с вовлечением нейроэндокринной системы
 - Сосудистая патология
 - Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия
 - Лимфоцитарный гипофизит

III. Симптоматическая гиперпролактинемия

- 1. Поражение периферических эндокринных желез

- 2. Прием медикаментов
- 3. Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия
- 4. Почечная и печеночная недостаточность
- 5. Наследственные заболевания

IV. Психогенная гиперпролактинемия

V. Внегипофизарная продукция пролактина

VI. Бессимптомная гиперпролактинемия

VII. Смешанные формы.

Наиболее частыми причинами патологической ГП являются аденомы гипофиза, секретирующие ПРЛ (50%), а также идиопатическая ГП (около 30%), характеризующаяся повышенным уровнем ПРЛ в сыворотке крови и отсутствием аномалий турецкого седла и парасellarной области. На другие заболевания и состояния, влияющие на секрецию ПРЛ, приходится около 20% ГП.

Пролактинсекретирующие аденомы являются наиболее распространенными опухолями гипофиза и, как правило, представляют собой доброкачественные образования. Сведения о частоте встречаемости пролактином значительно варьируют, однако приводимые цифры не позволяют сомневаться в широкой распространенности данного заболевания — до 35% от числа всех гормонально-активных аденом гипофиза.

Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома гиперпролактинемии

Лабораторно-инструментальное обследование, необходимое для подтверждения диагноза ГС, должно включать следующие необходимые этапы:

1. Подтверждение наличия ГП путем определения уровня ПРЛ в сыворотке крови как минимум *дважды*.

2. Исключение симптоматических форм ГП (гипотиреоза, синдрома Штейна—Левенталя, почечной и печеночной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных воздействий).

3. Определение состояния аденогипофиза и гипоталамуса (рентгенография черепа, компьютерная или магнитно-резонансная томография черепа, при необходимости — с дополнительным контрастированием).

4. Определение состояния различных органов и систем на фоне хронической ГП (выявление нарушений зрительных функций; определение уровня гонадотропинов, эстрогенов, DHEA-S в сыворотке крови; определение состояния углеводного и жирового обмена; определение состояния костной системы).

Неоднократно предпринимались попытки выявить зависимость между концентрацией ПРЛ в сыворотке крови и размерами аденомы гипофиза.

Установлено, что при микроаденомах базальный уровень ПРЛ составляет $97,4 \pm 83,6$ нг/мл (3508 ± 3010 мкМЕ/мл), а содержание ПРЛ более 250 нг/мл (7575 мкМЕ/мл) может говорить о макропролактиноме.

При концентрациях ПРЛ в сыворотке крови свыше 20 нг/мл одной из причин ГП может явиться феномен макропролактинемии, особенно у лиц с редуцированными клиническими проявлениями заболевания.

В то же время ни одно из вышеперечисленных утверждений не может быть принято в качестве диагностической аксиомы при установлении диагноза той или иной формы ГС.

Появление таких методов диагностики, как компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволило существенно улучшить диагностику аденомы гипофиза. Разрешающая способность КТ достигает 2 мм, а МРТ — 0,5—1,0 мм. Точность диагностики КТ колеблется в пределах от 60—70 до 91—97%. В то же время имеются данные, что частота ложноотрицательных результатов метода может составлять 24—30%. Точность диагностики МРТ колеблется около 80—87% и при этом существенно выше по сравнению с КТ. Значительно повысить качество диагностики позволяет использование при МРТ контрастирования гадолинием — контрастным веществом, увеличивающим интенсивность сигнала от sellарных и параселлярных структур на 60—80%. Применение контрастирования позволяет выявлять микроаденомы, которые не визуализируются другими методами.

Клинические проявления патологической ГП хорошо известны: галакторея, нарушения менструального цикла различной степени выраженности, поражение перекреста зрительных нервов при супраселлярном распространении опухоли (выпадение полей зрения), развитие остеопении и остеопороза.

Если ранее, исходя из названия заболевания «молочная сухотка» (J. Chiari и соавт., 1855), несложно было представить внешний облик пациентки с ГП как худой и изможденной женщины, имеющей дряблую сухую кожу, тонкие ломкие волосы, слабо выраженное половое оволосение, молочные железы практически без железистого компонента, выраженную самопроизвольную галакторею на фоне отсутствия менструаций, то в настоящее время картина резко изменилась. В современных условиях пациентка с ГС не только не худа и не измождена, а наоборот, подавляющее большинство пациенток имеют не только избыточную массу тела, но и ожирение.

Избыточная масса тела характерна для 63% больных с ГС в репродуктивном возрасте и для 84% в перименопаузе. При этом подавляющее большинство пациенток обеих возрастных групп имеют опухолевый генез ГП. Для пациенток с идиопатической формой заболевания увеличение массы тела менее типично и менее выражено.

Патогенез ожирения у пациенток с длительно существующей ГП можно представить следующим образом. Снижение дофаминергического контроля, являющееся одной из причин возникновения ГП, ведет к разбалансировке во взаимодействии вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. В связи с этим происходит активация паравентрикулярного ядра, стимуляция пищевой доминанты, приводящая к развитию ожирения, которое, в свою очередь, вызывает повышение содержания атерогенных фракций липопротеидов

и, как следствие, развитие нарушений углеводного обмена.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) гиперинсулинемические реакции выявляются у 80% пациенток с ГП. Сочетание гиперинсулинемии с гипергликемией в ответ на введение естественного стимулятора — глюкозы свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. В результате развивается компенсаторное повышение секреции инсулина, поскольку его биологические эффекты на метаболизм глюкозы снижены. Указанные изменения в 3 раза чаще встречаются у пациенток с ГС и ожирением. Для пациенток с исходной гиперинсулинемией, а также для больных с гиперинсулинемией и гипергликемией характерно повышение атерогенного потенциала крови, что проявляется повышением концентрации липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), а также снижением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Изменения липидного спектра крови имеют 62% пациенток с ГП в репродуктивном возрасте и 76% — в перименопаузе. Для пациенток с ГС наиболее характерны гиперлипидемии IIa, IIb и IV типов. Важно отметить, что если в репродуктивном возрасте у больных с ГП преобладающими являлись дислипидемии типа IIa и IIb, то в перименопаузальном возрасте это соотношение смещается в сторону дислипидемии IV типа. Данные нарушения относятся к смешанной форме гиперлипидопропротеидемий.

Таким образом, имеющиеся при ГС инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к развитию гиперлипидопропротеидемии и ожирению. Данные процессы начинают формироваться еще в репродуктивном возрасте и имеют тенденцию к усугублению как с возрастом, так и с увеличением длительности заболевания.

В связи с вышеизложенным автором выделены *два патогенетических варианта* течения ГС (Соснова Е.А., 2006). Первый вариант характеризуется наличием у больных с ГП метаболического синдрома, в основе которого лежит инсулинорезистентность, проявляющаяся исходными и выявленными в процессе ОГТТ гиперинсулинемией и высокой концентрацией С-пептида, а также дислипидопропротеидемией. Данный вариант течения ГС наиболее характерен для пациенток с опухолевым генезом ГП, а также для больных с ИМТ более 25 кг/м². При втором варианте течения отсутствуют проявления метаболического синдрома, а лабораторные показатели липидного спектра и углеводного обмена находятся в пределах нормативных значений. Данный вариант течения наиболее типичен для пациенток с идиопатической формой ГП, а также с ИМТ менее 25 кг/м².

В современных условиях для больных с ГС характерны хорошее состояние кожных покровов и умеренный гирсутизм. При ГС нередко отмечают избыточный рост волос на лице, конечностях, по белой линии живота, но гирсутизм носит умеренный характер. При этом отсутствуют изменения андрогенного статуса и

корреляция с уровнем пролактина. Что касается облысения, то в ряде случаев у пациенток с ГП встречаются эпизоды гнездной алопеции, но это скорее не норма, а казуистика. Возможно, что в современных условиях мы не встречаем ранее описанные типы больных «молочной сухоткой» ввиду относительно ранней диагностики заболевания и его адекватной патогенетической терапии. В то же время, невзирая на существенное изменение внешнего облика, у пациенток с ГС сохраняются такие хорошо известные симптомы данного заболевания, как выделения молока из молочных желез (галакторея), нарушения менструального цикла вплоть до аменореи и бесплодия. Именно эти причины и являются поводом для первичного обращения к врачу у подавляющего большинства больных.

Особый интерес вызывает состояние репродуктивной системы у больных с ГС. Во всех классических описаниях симптоматики данного заболевания ГП ассоциируется с синдромом персистирующей галактореи—аменореи.

Большинство пациенток с ГП отмечают появление галактореи той или иной степени выраженности после прерывания беременности (искусственный аборт или самопроизвольный выкидыш), после длительного приема гормональных контрацептивов, а также указывают на длительное сохранение спонтанной лактации (более 2 лет) после родов.

Галакторея встречается у 30—80% женщин с ГП.

Выраженность галактореи оценивают по следующей шкале: (+/-) — непостоянная галакторея, (+) — единичные капли молока при сильном надавливании, (++) — струйное выделение или обильные капли при несильном надавливании, (+++) — спонтанное отделение молока. Важно отметить, что далеко не все пациентки с ГП указывают на двухстороннее спонтанное обильное выделение молока. Значительно чаще это единичные капли при надавливании. Кроме того, процесс часто бывает односторонним. В то же время надо отметить, что галакторея не всегда является постоянным спутником синдрома. Имеется целый ряд больных, никогда не отмечавших галактореи на протяжении длительного анамнеза заболевания. Вероятно, это обусловлено «пролактин-резистентностью» в органах-мишенях (молочных железах), развившейся в результате длительной ГП. Кроме того, гипозестрогения, часто сопутствующая ГС, приводит не только к частичной атрофии железистой ткани, но и к жировой инволюции молочных желез, что также объясняет отсутствие галактореи у пациенток с длительным течением заболевания и высоким уровнем ПРЛ.

На фоне ГП в молочных железах преобладают инволютивные процессы, степень выраженности которых обусловлена формой заболевания. При органическом генезе ГП, как правило, сопровождающейся стойкой аменореей, ановуляцией, резким снижением концентрации эстрадиола и прогестерона, практически всегда наблюдается тотальная инволюция молочных желез.

При функциональной ГП и сохраненном менструальном цикле или олигоменорее молочные железы в большей степени сохраняют свое строение, чаще с тенденцией к развитию фиброза.

У женщин с ГП в типичных случаях отмечают нарушения менструального цикла (первичная и вторичная аменорея, опсоменорея, олигоменорея), ановуляцию, недостаточность функции желтого тела.

Существует прямая зависимость между концентрацией ПРЛ и выраженностью нарушений менструального цикла.

Гиперпролактинемия диагностируется в 15—20% случаев у женщин с вторичной аменореей или олигоменореей. Около 30% из них предъявляют жалобы на галакторею или бесплодие, а 70% — на галакторею и бесплодие. Вместе с тем имеется определенная группа пациенток с ГП и ненарушенным менструальным циклом. Как правило, это пациентки с макропролактинемией, то есть ГП, обусловленной повышенным содержанием в сыворотке крови *big-* и/или *big-big*-ПРЛ.

Действительно, нарушения менструального цикла вплоть до аменореи являются частым симптомом ГП. Однако следует отметить, что аменорея как крайняя форма нарушений менструального цикла в основном наблюдается при высоком содержании пролактина в сыворотке крови (более 1000 мкМЕ/мл) и часто сопутствует опухолевому генезу заболевания. Возникновение аменореи при идиопатическом генезе ГП встречается значительно реже. Такие изменения менструального цикла, как гипоменструальный синдром и олигоопсоменорея, часто предшествуют аменореи и встречаются у пациенток с ГС примерно с одинаковой частотой.

Имеющиеся в литературе данные относительно частоты гинекологических заболеваний у пациенток с ГП сильно различаются. Так, указывают на высокую частоту у этих больных миомы матки, аденомиоза, функциональной кисты яичников. По нашим данным, у больных с ГП преимущественным заболеванием, поражающим органы репродуктивной системы, являются гиперпластические процессы эндометрия, развивающиеся на фоне тонкого эндометрия и резко уменьшенных размеров матки и яичников (по данным УЗИ). Столь противоречивые сведения о заболеваниях органов репродуктивной системы у больных с ГП могут быть обусловлены различным подходом к включению пациенток в группы. При этом не всегда учитываются такие параметры, как давность заболевания и время его возникновения. Возможно, что у пациенток с ГП миома матки и эндометриоз возникли еще до формирования ГС. Такое предположение вполне оправданно, так как ни в одном литературном источнике нет указаний на наличие у пациенток с ГП миомы матки больших размеров, а также распространенных форм эндометриоза с выраженным спаечным процессом в малом тазу и эндометриодной кистой яичников. Кроме того, ни в одном исследовании гормонального профиля пациенток

с миомой матки и/или эндометриозом нет указаний на ГП.

Гиперпролактинемия, как правило, ассоциируется с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, гипозастенией и стойкой ановуляцией, что никак не сопрягается с развитием миомы матки и эндометриоза.

Для пациенток с ГС характерно выраженное уменьшение размеров матки и яичников, которое можно констатировать как при бимануальном влагалищном исследовании, так и при УЗИ. Наиболее выраженное уменьшение размеров выявляется при уровне пролактина более 3000 мкМЕ/мл и опухолевом генезе заболевания. По данным УЗИ гениталий, у пациенток с ГС имеются признаки генитального инфантилизма, а также уменьшение размеров яичников с развитием в них мелкокистозной дегенерации. На фоне длительно существующей ГП, превышающей 100 нг/мл, происходит полная атрезия фолликулов.

Косвенным показателем гипозастения и/или низкой чувствительности тканей половых органов к эстрогенам является высокая частота урогенитальных расстройств, выявленных у 80% больных с ГП не только в перименопаузе, но и в репродуктивном возрасте. При тщательном сборе анамнеза удастся сконцентрировать внимание больных на таких симптомах, как сухость и зуд во влагалище, диспареуния, цисталгический синдром. Важно отметить, что пациентки с ГС независимо от возраста не предъявляют активных жалоб на указанные состояния.

Характеристика рассматриваемого синдрома как гиперпролактинемического гипогонадизма подтверждена радиоиммунологическими исследованиями параметров гормонального профиля.

Гиперсекреция ПРЛ приводит к нарушению пульсирующей секреции гонадолиберина как непосредственно, так и через систему эндогенных опиатов, в частности, β -эндорфина.

Избыточное содержание ПРЛ блокирует рецепторы лютеинизирующего гормона (ЛГ) в яичниках, угнетает ЛГ-стимулированный синтез андрогенов в яичниках и подавляет индуцированную фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) активность ароматазы в гранулезных клетках, что приводит к гипозастению. Гиперпролактинемия также нарушает механизм обратной связи между эстрогенами и гонадотропинами, что в свою очередь снижает секрецию ЛГ и ФСГ.

Важно отметить, что данная закономерность прослеживается у больных с ГП как в репродуктивном, так и в перименопаузальном возрасте.

В соответствии с низкими концентрациями гонадотропинов находится сниженное значение концентрации эстрадиола. При этом истинная абсолютная гипозастения наблюдается только у пациенток с нормальной массой тела. У больных с ГС, сопровождающимся увеличением массы тела, также отмечается сниженное содержание эстрадиола, однако его концентрация в 3 раза превышает таковую у пациенток с нормальным

ИМТ (19—25 кг/м²). Это позволяет рассматривать пациенток данной группы как имеющих относительную гипозастению и/или измененную чувствительность к половым стероидам. Возможно, что относительно повышенное содержание эстрадиола в сыворотке крови больных с ГП и ИМТ более 25 кг/м² обусловлено экстрагонадным синтезом эстрогенов в чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатке.

При исследовании состояния эндометрия у пациенток с ГС установлено, что для данного контингента больных характерна высокая частота развития гиперпластических процессов. Патологию эндометрия имеют 80% больных репродуктивного возраста и 65% — перименопаузального. У пациенток различных возрастных групп гиперпластические процессы эндометрия часто развиваются на фоне атрофического, нефункционирующего и гипопластического эндометрия и имеют морфологические проявления в виде очаговой простой и сложной гиперплазии. Преобладающей формой патологии эндометрия у пациенток с ГС в репродуктивном возрасте является сложная гиперплазия (58%), которая встречается с одинаковой частотой как при опухолевой, так и при идиопатической форме заболевания. В перименопаузе частота гиперпластических процессов эндометрия не имеет выраженной тенденции к увеличению, однако по степени дифференцировки смещается в сторону сложных форм. Важно отметить, что у пациенток с ГП независимо от возраста частота развития гиперпластических процессов эндометрия нарастает с увеличением ИМТ и длительностью основного заболевания.

Известно, что для эндометрия ведущая роль в определении гормонозависимости принадлежит прогестерону. Исследования рецепторного фенотипа эндометрия позволяют отнести пациенток с гиперпролактинемическим синдромом опухолевого генеза к группе повышенного риска развития гормонозависимых состояний эндометрия, в частности — рака эндометрия I типа, а пациенток с идиопатической формой заболевания — к группе развития гормононезависимых состояний эндометрия, в частности — рака эндометрия II типа. Наиболее выраженные изменения рецепторного фенотипа эндометрия можно проследить при наличии у пациенток с ГС метаболических нарушений. Изучению рецепторного фенотипа рака эндометрия у пациенток с метаболическим синдромом посвящено исследование Л.М. Бернштейна и соавт. (2003 г.), согласно которому гормонозависимый рак эндометрия тяготеет к метаболическому синдрому.

При изучении состояния молочных желез у пациенток с ГС репродуктивного и перименопаузального возраста также установлена высокая частота развития в них пролиферативных процессов (35 и 50% соответственно), развивающихся на фоне типичных ранних инволютивных изменений в паренхиме. Проллиферативные процессы в основном представлены фиброаденомой и мастопатией. Учитывая наиболее характерную



Фенотипический портрет пациенток с гиперпролактинемическим синдромом.

а — с опухолевой формой гиперпролактинемии; б — с идиопатической формой гиперпролактинемии.

для ГС раннюю тотальную инволюцию молочных желез, нельзя исключить, что выявленные пролиферативные процессы могли сформироваться еще до появления первых признаков ГС.

При определении гормонозависимости тканей молочных желез ведущее место принадлежит эстрогенам, в частности — эстрадиолу. При идиопатической форме ГП преобладает рецепторпозитивная (гормонозависимая) картина пунктата (88%), а для опухолевого генеза наиболее типична рецепторнегативная (гормононезависимая) картина.

Важно отметить, что у больных с ГП и метаболическим синдромом рецепторные взаимоотношения в эндометрии и молочных железах носят разнонаправленный характер. Так, при наличии метаболического синдрома в эндометрии формируется рецепторпозитивный фенотип, а в молочных железах — рецепторнегативный. При отсутствии метаболических нарушений эндометрий имеет рецепторнегативную картину, а молочные железы — рецепторпозитивную.

На основании вышеизложенного нами составлен фенотипический портрет пациентки с ГС в зависимости от его формы и клинических проявлений (см. рисунок, таблицу.)

Состояние костной ткани у больных с ГС также широко обсуждается. Учитывая наличие гипоестрогении, логично предположить у данного контингента больных раннее и частое развитие остеопении и остеопороза. Вместе с тем подавляющее большинство больных как репродуктивного, так и перименопаузального возраста имеют нормальные показатели минеральной плотности костной ткани (85 и 77% соответственно). Остеопения выявляется только у 12% пациенток репродуктивного

возраста и у 18% — в перименопаузе. Остеопороз встречается у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста с одинаковой частотой — 5%. Наиболее уязвимыми участками скелета для больных с ГП являются поясничные отделы позвоночника (L1, L2—L4), а зона трохантера и бедренной кости, типичные для популяции, остаются практически неуязвимыми.

Остается совершенно непонятным, почему у больных с ГС на протяжении всей жизни наблюдается различная чувствительность органов и тканей-мишеней к воздействию эстрогенов. Было бы логичным предположить, что гипоестрогения, развивающаяся на фоне ГП различного генеза, должна приводить к таким параллельно развивающимся процессам, как аменорея, гипоплазия матки и яичников, урогенитальные нарушения атрофического характера, атрофия или гипоплазия эндометрия, инволюция молочных желез, остеопения и остеопороз, то есть вызывать нарушения, типичные для пре- и постменопаузы у пациенток без гипофизарной патологии.

Важно отметить, что и течение перименопаузы у больных с ГС также имеет ряд особенностей. При оценке степени тяжести климактерического синдрома по основным симптомокомплексам модифицированного менопаузального индекса у пациенток с ГП-гипогонадизмом его течение было расценено как легкое. Единственным параметром, укладывающимся в среднюю степень тяжести, оказались психоэмоциональные симптомы. В то же время их можно принимать во внимание с известной долей допущения, так как известно, что психоэмоциональная лабильность является постоянным спутником ГС, а ряд психиатров выделяют ее в качестве отдельного симптома или составляющей синдрома персистирующей галактореи—аменореи.

Еще одной, не менее актуальной проблемой, касающейся пациенток с ГС репродуктивного возраста, является проблема бесплодия. На самом деле, данную проблему следовало бы рассматривать несколько шире, попутно охватывая аспект невынашивания беременности. Жалобы на бесплодие являются классическими для пациенток с ГС. Согласно данным литературы, их предъявляют примерно 53—70% больных. Имеются данные, что 1/3 всех случаев женского бесплодия обусловлены ГП.

Не вызывает сомнений, что для восстановления овуляторного менструального цикла, необходимого для наступления беременности, целесообразно назначать патогенетические препараты, действие которых направлено на нормализацию уровня пролактина. До настоящего времени «золотым стандартом» в лечении гиперпролактинемических состояний остается парлодел (бромкриптин). В то же время появились новые лекарственные средства, получившие не менее широкое распространение. К ним относятся хинаголид (препарат второго поколения) и каберголин (препарат третьего поколения). В отличие от парлодела, указанные лекарственные препараты имеют ряд преимуществ:

Фенотипическая характеристика пациенток с гиперпролактинемическим синдромом

Параметр	Преимущественная форма гиперпролактинемии	
	опухолевая	идиопатическая
Возраст, годы	32,7 ± 3,3	28,9 ± 0,8
Длительность основного заболевания	Более 7 лет	Менее 5 лет
Длительность аменореи, мес	5,4 ± 4,0	1,8 ± 0,4
Длительность нарушений менструального цикла, мес	17,7 ± 1,2	19,3 ± 1,5
Галакторея	+++	+/-
Морфология эндометрия	Сложная гиперплазия	Простая гиперплазия
ИМТ, кг/м ²	31,4 ± 6,2	23,3 ± 2,3
ОТ, см	98,2 ± 14,2	76,3 ± 12,7
ОБ, см	115,4 ± 13,4	104,2 ± 11,5
ОТ/ОБ	0,85 ± 0,07	0,73 ± 0,05
Толерантность к глюкозе	Снижена	Норма
Уровень инсулина	Высокий	Норма
Уровень С-пептида	Высокий	Норма
Пролактин, мМЕ/мл	5694,4 ± 406,6	1444,75 ± 90,85
ЛГ, мМЕ/мл	2,89 ± 0,12	6,76 ± 0,84
ФСГ, мМЕ/мл	3,95 ± 0,54	4,09 ± 0,47
Эстрадиол (Е ₂), пмоль/л	67,30 ± 22,73	75,72 ± 16,49
Наличие метаболического синдрома	Выявлено	Не выявлено
Вариант течения заболевания эндометрия	Гормонозависимый	Гормоннезависимый
Вариант течения заболевания молочных желез	Гормоннезависимый	Гормонозависимый

продолженный эффект, лучшую переносимость, возможность использования при резистентности к парлоделу. Вместе с тем парлодел продолжает занимать существенное место в лечении гиперпролактинемических состояний любого генеза.

Большое клиническое значение имеет оценка эффективности доз лекарственных препаратов, используемых для лечения ГС и наступления беременности. Установлено, что у пациенток с опухолевым генезом ГП необходимая дозировка препарата вдвое превышает таковую при идиопатической форме заболевания.

Обсуждая проблему использования препаратов для лечения ГС и особенностях течения беременности в зависимости от препарата, важно отметить, что данная постановка вопроса не совсем корректна. Дело в том, что наступление беременности у пациенток с любой формой ГП является **абсолютным показанием** для отмены дофаминиметиков, невзирая на исходные и последующие концентрации пролактина в сыворотке крови. Таким образом, более правильно говорить не о течении беременности на фоне терапии дофаминиметиками, а о результативности данной терапии с це-

лью наступления беременности.

При анализе особенностей течения беременности в I триместре у пациенток с ГС установлена относительно высокая частота угрозы прерывания (49%) и самопроизвольное прерывание беременности (16%). Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая частота неразвивающихся беременностей, составляющая 80% от общего числа самопроизвольного прерывания беременностей малого срока у пациенток с исходной ГП. Следует подчеркнуть, что частота невынашивания беременности у больных с пролактиномами превышает таковую при неопухолевом генезе ГП.

Несомненный интерес представляет вопрос о том, какие лабораторно определяемые параметры предшествуют самопроизвольному прерыванию беременности малых сроков у больных с ГС. Наряду с увеличением концентрации ПРЛ у пациенток с прервавшейся беременностью наблюдается выраженное снижение концентраций в сыворотке крови плацентарного лактогена (ПЛ), прогестерона (П) и трофобластического гликопротеида (ТБГ). Что касается содержания в сыворотке крови хорионического гонадотропина (ХГ) и α₂-микроглобулина фертильности (АМГФ), то у беременных с самопроизвольным прерыванием беременности имеется лишь тенденция к их уменьшению.

Причины невынашивания беременности малых сроков у пациенток с ГС, по-видимому, следует искать в изменении клеточного состава эндометрия. Так, при морфологическом исследовании соскобов из полости матки, полученных при самопроизвольном прерывании беременностей малых сроков (5—6 нед), выявлены недостаточная децидуализация в париетальном и базальном слоях эндометрия, а также недостаточная инвазия цитотрофобласта. При умеренной инвазии интерстициального цитотрофобласта крайне редко имела картина пролиферации внутрисосудистого цитотрофобласта. У ряда больных можно предположить аутоиммунный характер невынашивания беременности, о чем свидетельствуют множественные кровоизлияния различной давности, инфильтраты из диффузно рассеянных лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов в строме плацентарного ложа и десквамативно-дистрофические изменения хориального эпителия. Погибшие ворсины окружены массивными отложениями фибриноида, образующегося в результате иммунологического конфликта и метаболического повреждения трофобласта.

Установлено, что взаимодействия между клетками эндометрия очень важны для координации событий раннего эмбриогенеза. Начало децидуальной трансформации зависит от стимула со стороны бластоцисты. Обязательным посредником в передаче децидуогенного сигнала зародыша строме является эпителий эндометрия.

Хотя во время беременности в ядрах эпителия матки не выявляются рецепторы к эстрогенам (Э) и прогестерону (П), развитие секреторного эндометрия, необходимого для поддержания успешной имплантации и беременности, происходит под влиянием Э и П. Кроме того, для успешной имплантации необходимо локальное воздействие стероидов, которое осуществляется посредством цитокинов, к которым относятся и ПРЛ, и факторов роста, активно участвующих в пролиферации и дифференциации клеток стромы и желез эндометрия. В раннем эмбриогенезе функции стероидных гормонов многообразны. Так, П тормозит фолликулогенез, индуцирует секреторную трансформацию эндометрия и децидуальную реакцию. Эстрогены стимулируют пролиферацию и являются перmissive агентами, регулирующими прямое действие цитокинов и факторов роста. Эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют развитие секреторного аппарата клетки и синтез рецепторов к Э и П, посредством взаимодействия с которыми и осуществляется действие гормонов на клетку. Таким образом, децидуальные клетки осуществляют эндокринную и структурную функции, а также регулируют инвазию трофобласта. Железы матки обуславливают иммунную защиту зародыша и являются важным источником питательных веществ во время органогенеза, способствуют синтезу ХГ и П, а также регулируют инвазию трофобласта. Для осуществления успешной имплантации и плацентации, а также перестройки эндометрия необходимо взаимодействие между различными типами клеток децидуальной оболочки. Координация межклеточных взаимодействий между компонентами эндометрия и эмбрионом осуществляется через межклеточное вещество, факторы роста и цитокины, выполняющие паракринную, аутокринную и интракринную регуляцию. Особенно важно поддержание гормонального баланса, в частности, постоянное соотношение Э и П. Возможно предположить, что в условиях ГП, всегда сопровождающейся относительной или абсолютной гипоестрогенией, а также сниженной продукцией П, вышеупомянутые взаимоотношения в эндометрии адекватно осуществляться не могут.

Чрезвычайно важным аспектом, касающимся особенностей течения беременности у пациенток с исходной ГП, является изменение молекулярного полиморфизма пролактина, по-видимому, связанное с беременностью.

Известно, что беременность всегда сопровождается ГП. Концентрация ПРЛ прогрессивно возрастает с увеличением срока беременности независимо от исходных значений. Данная закономерность обусловлена не только и не столько прогрессированием ГС во время беременности, а скорее внегипофизарной продукцией ПРЛ (в частности — децидуальной тканью), начинающейся с 3—5-й недели гестации. Установлено, что во время беременности различные структурные элементы хориона и плаценты продуцируют пролактинподобные фак-

торы, которые, поступая в кровоток беременной, также определяются при иммунологическом исследовании в виде ПРЛ.

Во время беременности установлено преобладание высокомолекулярных форм ПРЛ, не зависящее от исходных концентраций гормона. Так, прогрессивное увеличение содержания *big*-ПРЛ в пределах 61—77% наблюдается в период 5—12-й недель беременности. В дальнейшем относительное содержание *big*-ПРЛ остается достаточно стабильным и находится в пределах 80%. Как у беременных с исходной ГП, так и у беременных с исходной нормопролактинемией в период 5—17-й недель беременности наблюдалось увеличение процентного содержания *big*-ПРЛ на 17 и 15% соответственно.

Важно отметить, что различия в соотношении молекулярных форм ПРЛ у пациенток с прогрессирующей и прервавшейся беременностями, а также в зависимости от формы ГП отсутствуют.

Таким образом, беременность можно сравнить с состоянием *макропролактинемии*, при котором высокие концентрации общего ПРЛ не оказывают отрицательного воздействия на репродуктивную функцию и течение беременности, а также не требуют коррекции лекарственными препаратами, направленной на снижение уровня ПРЛ. Кроме того, исходя из установленного высокого процентного содержания при беременности *big*-ПРЛ, можно считать нецелесообразным определение концентрации ПРЛ в сыворотке крови во время беременности даже у женщин с исходным ГС.

Лечение гиперпролактинемического синдрома

При лечении ГС основной задачей является нормализация уровня ПРЛ. У подавляющего большинства больных при достижении нормопролактинемии восстанавливается менструальный цикл, фертильность, уменьшаются размеры пролактиномы, снижается выраженность ассоциированных с ГП сосудистых, метаболических и эмоционально-личностных нарушений.

Методом выбора при лечении больных с ГС является медикаментозная терапия агонистами дофамина.

Первым полусинтетическим алкалоидом спорыньи, нашедшим широкое применение в клинической практике, стал бромокриптин. В настоящее время наиболее широко применяются следующие препараты, содержащие в качестве активного вещества бромокриптин: парлодел («Novartis»), его генерики — бромокриптин рихтер («Gedeon Richter») и бромэргон («Lek»), а также дофаминомиметик российского производства абергин.

Применение бромокриптина позволяет восстановить нормальное содержание уровня ПРЛ, менструальную и репродуктивную функции, а также устранить галакторею у 90% больных. До настоящего времени именно бромокриптин остается «золотым стандартом» лечения, с которым сравнивают эффективность и безопасность новых лекарственных препаратов.

Средняя терапевтическая доза бромокриптина

колеблется в пределах 2,5—15 мг/сут. Для снижения частоты побочных реакций рекомендовано начинать прием препарата с 1/3 таблетки в течение первых 3—4 дней с вечерним приемом пищи, с 4—5-го дня — по 2/3 таблетки, с 7-го дня — по 1 таблетке (2,5 мг). Контрольное определение уровня ПРЛ в сыворотке крови проводят через месяц. При необходимости дозу препарата увеличивают на 2,5 мг в месяц до нормализации уровня ПРЛ. После достижения стабильных показателей контроль за уровнем ПРЛ осуществляют с интервалом в 6 мес.

Нежелательные эффекты, обусловленные приемом бромокриптина, наблюдаются преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем. Больных беспокоят тошнота и рвота, запоры, развитие постуральной гипотензии и синкопальных состояний, сухость во рту и рефлюкс-эзофагит. Побочными эффектами со стороны нервной системы являются головные боли, бессонница. Как правило, при использовании режима средних терапевтических доз подавляющее большинство побочных эффектов наблюдается лишь на начальных этапах лечения и может быть сведено к минимуму при медленном и постепенном наращивании дозы.

Бромокриптин является препаратом короткого действия. При однократном пероральном приеме уровень ПРЛ снижается на 9 ч, что требует назначения препарата в 2—3 приема.

Эффективными препаратами, ингибирующими синтез ПРЛ, являются дофаминомиметики пролонгированного действия — хинаголид (норпролак) и каберголин (достинекс).

Для минимизации побочных эффектов хинаголид рекомендуют назначать начиная со стартовой дозы 0,025 мг/сут в течение первых 3 дней, в последующие 3 дня — 0,05 мг, с 7-го дня — 0,075 мг препарата. Лечебная доза препарата обычно составляет 0,075—0,15 мг/сут.

На фоне приема хинаголида также могут наблюдаться побочные реакции: тошнота, рвота, ощущение голода, дрожь, головокружение, слабость, бессонница, заложенность носа, головные боли. Значительно реже пациенты отмечают снижение аппетита, боли в животе, запор и диарею.

Стартовая доза каберголина, рекомендованная для лечения гиперпролактинемического синдрома, составляет 0,25—0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема. При необходимости дозу препарата увеличивают на 0,5 мг в месяц. Терапевтическая доза каберголина обычно составляет 1,0—2,0 мг в неделю.

На фоне приема каберголина развиваются те же побочные эффекты, что и при приеме бромокриптина, однако их выраженность значительно меньше.

С конца 70-х — начала 80-х годов прошлого столетия появилось немало приверженцев хирургической тактики лечения не только при пролактинсекретирующих макроаденомах гипофиза с хиазмальным синдромом, но и при микропролактиномах.

Трансфеноидальный доступ при проведении нейрохирургических операций является наиболее применяемым как при микро-, так и при макроаденомах. Транскраниальный доступ используется значительно реже.

После трансфеноидальной резекции микропролактином концентрация ПРЛ нормализуется у 80—90% больных за 24 ч, при этом частота рецидивов после операции составляет в среднем 20%, а через 6 лет может достигать 40%. При макропролактиномах концентрация ПРЛ нормализуется у трети пациентов, но частота рецидивов в данной подгруппе может достигать 80%.

Наиболее частыми осложнениями после трансфеноидальной аденомэктомии являются гипопитуитаризм (20%), сахарный диабет (18%) и ликворея (4%).

Важно отметить, что пролактиномы угрожают жизни больного в исключительных случаях, поэтому высокая частота осложнений и недостаточная эффективность оперативных вмешательств указывают на целесообразность консервативной терапии. Хирургическое вмешательство показано лишь в тех случаях, когда на фоне приема адекватных доз агонистов дофамина размеры пролактиномы не уменьшаются, уровень ПРЛ не снижается либо имеется абсолютная непереносимость дофаминомиметиков. Даже наличие дефектов поля зрения не является в настоящее время абсолютным показанием к операции.

Лучевая терапия аденом гипофиза в настоящее время применяется крайне редко. К основным ее недостаткам относится невысокая вероятность достижения нормопролактинемии, а также отсроченный на долгие годы (до 10—15 лет) период получения желаемого эффекта. Наиболее типичными осложнениями после проведения лучевой терапии в раннем периоде являются головные боли, чувство распирания в центре головы, слезотечение, светобоязнь, тошнота, что обусловлено выраженным отеком облученных тканей. В отсроченном периоде могут развиваться парциальное или тотальное выпадение функций аденогипофиза, сахарный диабет, нарушения зрительных функций (некроз хиазмы, атрофия зрительного нерва, парез отводящего нерва, нарушение функции глазодвигательного нерва), постлучевая энцефалопатия (снижение памяти, интеллекта, раздражительность либо депрессивные состояния, шаткость походки).

При анализе отдаленных результатов воздействия лучевой терапии на аденомы гипофиза частота полной клинико-лабораторной ремиссии составила 18%, а лабораторной ремиссии — 35%.

Поскольку в клиническую практику широко внедрены селективные дофаминомиметики, показания к проведению лучевой терапии крайне сужены. Лучевую терапию целесообразно проводить при отказе больных от хирургического вмешательства, рецидиве заболевания после оперативного лечения либо наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелая сопутствующая соматическая патология).

Таким образом, ведущим методом лечения у пациенток с ГС является медикаментозная терапия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. *Синдром гиперпролактинемии*. М.—Тверь: Триада; 2004.
2. Мельниченко Г.А., Пронин В.С., Романцова Т.И., Гурова О.Ю., Лаврищева Н.В., Гитель Е.П., Васильева И.В. *Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний: Учебно-методическое пособие*. М.—Тверь: Триада; 2005.

3. Karr B., Blaquell R., Aziz R. (ред.). *Руководство по репродуктивной медицине*: Пер. с англ. под общей ред. И.В. Кузнецовой. М.: Практика; 2015.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. *Hyperprolactinemia Syndrome. [Sindrom giperprolaktinemii]*. Moscow—Tver': Triada; 2004. (in Russian)
2. Mel'nichenko G.A., Pronin V.S., Romantsova T.I., Gurova O.Yu., Lavrishcheva N.V., Gitel' E.P., Vasil'yeva I.V. *Clinic and Diagnosis of Hypothalamic-Pituitary Disease: Study Guide. [Klinika i diagnostika gipotalamo-gipofizarnykh zabolevaniy: Uchebno-metodicheskoye posobiye]*. Moscow—Tver': Triada; 2005. (in Russian)
3. Karr B., Blaquell R., Aziz R. *Manual on Reproductive Medicine [Rukovodstvo po Reproktivnoy Meditsine]*: Transl. from Engl. Ed. I.V. Kuznetsova. Moscow: Praktika; 2015. (in Russian)

Поступила 10.01.2017

Принята к печати 20.01.2017