

## СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии.

## ЧАСТЬ I. ЭТИОЛОГИЯ. ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИКА

Никонова Л. В. (lola.nikonova.58@mail.ru), Тишковский С. В. (tishkovsky@rambler.ru),  
Давыдчик Э. В. (davydchike@mail.ru), Гадомская В. И. (ver.gadomskaja@gmail.com),  
Дорошкевич И. П. (gt-kafedra@yandex.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*В последние годы большой интерес у врачей вызывают заболевания, связанные с нарушением секреции пролактина. Эти заболевания встречаются у 15-20% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей и у 10% мужчин при сексуальной дисфункции. В данной статье подробно представлены этиология, патогенез и клинические проявления синдрома гиперпролактинемии. Кроме того, подробно рассматриваются различные изоформы циркулирующего пролактина, что особо важно в дальнейшей диагностике гиперпролактинемии и её лечения.*

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия, галакторея

Гиперпролактинемия (ГП) является одним из наиболее часто встречаемых расстройств гипоталамо-гипофизарной системы. Помимо опухолей гипофиза, повышение уровня пролактина (ПРЛ) может быть следствием других разнообразных патологических процессов [13]. Поэтому интерпретация результатов исследования уровня ПРЛ может вызвать затруднения. Диагностика ГП является непростой задачей, требующей не только определения содержания ПРЛ, но и определения его изоформ с высокой биологической активностью, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинических, лабораторных и рентгенологических данных [3, 9, 15].

Пролактин был впервые открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофиза коров; является полипептидным гормоном, содержащим 198 аминокислотных остатков с молекулярной массой 23 кДа; секретируется ацидофильными клетками (пролактотрофами) передней доли гипофиза, которые составляют 11-29% всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются главным образом в его заднелатеральной области [5, 11]; имеет высокую гомологичность в последовательности аминокислот с молекулами гормона роста и плацентарным лактогеном человека, что значительно затруднило и задержало до 1979 г. его выделение и идентификацию [9, 13].

Секреция ПРЛ у плода начинается на 5-7-й неделе эмбрионального развития [8, 11, 13]. С 20-й недели беременности его содержание прогрессивно увеличивается, достигая пика к моменту родов (до 5000-6000 мЕд/л или 235-285 нг/мл). Затем концентрация ПРЛ в сыворотке крови снижается и уже к 3-му месяцу жизни достигает уровня 100-250 мЕд/л или 4.7-11.8 нг/мл [13].

В период полового созревания девочек под действием возрастающего уровня эстрогенов содержание ПРЛ увеличивается примерно в два раза и остается таким на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. В постменопаузе уровень ПРЛ снижается [16].

В период беременности и в течение 4-6 недель после родов у кормящих матерей отмечается значительное повышение концентрации ПРЛ в крови до 200-320 нг/мл. В последующие 4-12 недель послеродового периода базальная секреция пролактина снижается до нормальных величин, хотя небольшой подъем

секреции ПРЛ наблюдается при каждом кормлении грудью (механическое раздражение соска) [1, 13].

В начале 90-х годов прошлого века было доказано, что четверть присутствующего в крови пролактина имеет внегипофизарное происхождение [11, 25]. Установлено, что пролактин секретируется высшими отделами головного мозга, молочной железой, миометрием и децидуальной тканью, Т-лимфоцитами. В связи с тем, что клетки иммунной системы не только продуцируют ПРЛ, но и обладают его рецепторами, предполагается, что ПРЛ может выполнять функции иммуномодулятора [13].

У человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер: выявлены отчетливые изменения секреции ПРЛ в течение дня, которые не контролируются циркадным ритмом: постоянное повышение ПРЛ отмечается во время сна, независимо от того, когда это происходит – днем или ночью. Увеличение ПРЛ отмечается через 60-90 мин. после засыпания и не связано с определенной стадией сна. После пробуждения концентрации ПРЛ в плазме резко уменьшаются, достигают наименьших значений в поздние утренние часы, имея тенденцию к увеличению после полудня. Однако эти колебания ПРЛ в течение дня в нестрессовых состояниях всегда находятся в пределах нормального диапазона. Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20-30 мин. [7, 11, 13].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют центральная и периферическая нервная система посредством разных по своей природе агентов: нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов периферических эндокринных желез [9, 13, 25]. Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, условно можно разделить на две группы: ПРЛ-ингибирующие и ПРЛ-стимулирующие.

К ПРЛ-ингибирующим факторам относят: дофамин (ДА), соматостатин, гамма-аминомасляную кислоту, гастрин, гастрин-релизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, гонадотропин-связывающий белок, гонадотропин-релизинг-гормон (ГнРГ) [22, 25].

К ПРЛ-стимулирующим факторам относят: тиротропин-релизинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, гистамин, ГнРГ, вазоинтестинальный пептид, опиаты (энкефалин,  $\beta$ -эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин, бомбесин, 27-аминокислотный пептид-гистидин-изолейцин и субстанция P, ангиотензин II, инсулин, эстрогены, андрогены [18].

Тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоидные гормоны обладают как стимулирующим, так и тормозящим эффектом на секрецию ПРЛ [5, 11, 34].

ПРЛ является единственным из гормонов передней доли гипофиза, который находится под ингибирующим влиянием гипоталамуса. Это ингибирующее действие обусловлено ДА, который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте, нейроны которого расположены в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Существует несколько типов дофаминовых рецепторов, основными из которых являются D1 и D2. Рецепторы D1 типа стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D2 типа угнетают ее. ДА и его агонисты стимулируют D2-рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточного цАМФ и снижению высвобождения и секреции ПРЛ. Ингибирование высвобождения ДА антагонистами D2-рецепторов (домперидон, метоклопрамид) приводит к повышению концентрации ПРЛ в крови [10, 13].

ПРЛ контролирует свою собственную скорость секреции посредством регуляции уровня ДА в гипоталамусе («короткая» петля механизма обратной связи). Контроль осуществляется через активацию дофаминергических нервных окончаний срединного возвышения увеличенным ПРЛ, что влечёт за собой повышение концентрации ДА, а это в свою очередь – к снижению ПРЛ.

Секреция ПРЛ угнетается дофаминергическими агонистами и серотониновыми антагонистами. Водная нагрузка снижает уровень ПРЛ в крови на 50% и более [9, 13].

В настоящее время известны разные изоформы циркулирующего ПРЛ:

1. Низкомолекулярный ПРЛ (молекулярная масса (Мг) 16 кДа) является продуктом гидролиза мономера с Мг 23 кДа и представляет концевые фрагменты ПРЛ разной композиции. Предполагается, что данная форма гормона активно участвует в паракринных и аутокринных гормональных взаимодействиях, но особенности биологического действия этой формы гормона на уровне центральной нервной системы пока неизвестны. Участие в репродуктивной функции человека не доказано. Считается, что этот изомер участвует в росте и развитии молочных желез, процессах ангиогенеза, повышается более чем в 30 раз в 3-м триместре беременности и к родам, в 10 раз – при кормлении грудью [11, 19].

2. «Малый» ПРЛ (Мг около 23 кДа), мономерная форма гормона с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью, основная роль – регуляция репродуктивных процессов и лактация [9, 10, 13, 25].

3. Гликозилированная форма ПРЛ (Мг 25 кДа) отличается от «малой» формы ПРЛ дополнительной олигосахаридной цепью и, соответственно, несколько более высокой молекулярной массой. Считается, что именно эта форма гормона обладает наибольшей биологической активностью и является основной при аденомах гипофиза [4, 13].

4. «Большой» ПРЛ, или big-пролактин (Мг около 50 кДа), возможно, состоящий из димерной и тримерной форм, его влияние на организм человека четко не определено [11].

5. «Большой-большой» ПРЛ, или big-big-пролактин (макроПРЛ) (Мг около 100 кДа), который представляет собой либо тетрамер «малого» ПРЛ, либо

«малый» ПРЛ, связанный с IgG [9, 10, 15, 26, 28, 30, 35].

Основные биологические эффекты ПРЛ связывают с активностью именно мономерных низкомолекулярных изоформ (16 кДа, 23 кДа, 25 кДа); высокомолекулярные изоформы имеют более низкое сродство к рецепторам и, следовательно, обладают незначительной биологической активностью [9].

У млекопитающих рецепторы к ПРЛ выявлены в следующих органах и тканях: молочной железе (в нормальной, опухолевой ткани), яичниках (клетки гранулезы, желтое тело), матке, плаценте, яичках (клетки Лейдига, сперматиды), придатках яичка, семенных пузырьках, предстательной железе (нормальная и опухолевая ткань), печени, глазах (фоторецепторы сетчатки, хороидная оболочка), лимфатических и иммунных клетках (тимус, тимоциты, лимфоциты, эритроциты, нейтрофилы), ЦНС (гипоталамус, черная субстанция, хороидное сплетение), надпочечниках, почках, кишечнике, островках поджелудочной железы [13].

Гиперпролактинемия – это повышение уровня пролактина сыворотки крови.

Синдром ГП представляет собой сочетание избыточной продукции пролактина и дисфункции яичников (нарушений менструального цикла, бесплодия, галактореи) у женщин и сексуальной дисфункции (снижения либидо и потенции) у мужчин. Данный синдром также носит название гиперпролактинемического гипогонадизма, или синдрома персистирующей галактореи-аменореи [13, 17, 24].

Синдром ГП устанавливается при наличии увеличенных концентраций ПРЛ в сыворотке крови в нескольких образцах (>20 нг/мл; 400 мЕд/л у мужчин и >27 нг/мл; 550 мЕд/л у женщин) [15].

Причины ГП могут быть физиологическими, патологическими, фармакологическими.

К физиологическим причинам ГП относятся: медицинские манипуляции (уровни ПРЛ обычно возвращаются к нормальным показателям через 24 ч после абдоминальной операции, у части пациентов могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев после торакотомии или мастэктомии), физические упражнения, сон, гипогликемия, психологический стресс, период беременности, кормление грудью (акт сосания), раздражение соска молочной железы, половой акт (у женщин), прием белковой пищи [5, 9, 11, 13].

К патологическим причинам ГП относятся: заболевания гипоталамуса (опухоли – краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы; инфильтративные заболевания – гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез; псевдоопухоль мозга; артериовенозные пороки; облучение гипоталамической области; повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза), заболевания гипофиза (пролактинома; смешанная аденома (СТГ, ПРЛ-секретирующая); аденомы гипофиза (СТГ, АКТГ, ТТГ- или гонадотропин-секретирующая, гормонально-неактивная аденома); синдром «пустого» турецкого седла; краниофарингиома; интраселлярная киста; киста кармана Ратке; интраселлярная герминома; интраселлярная менингиома), другие заболевания (первичный гипотиреоз; синдром поликистозных яичников; хронический простатит; хроническая почечная недостаточность; цирроз печени; недостаточность коры надпочечников; врожденная дисфункция коры надпочечников; опухоли, продуцирующие

эстрогены; поражение грудной клетки (herpes zoster и пр.); эктопированная секреция гормонов апудомами, лимфоцитами, эндометрием, идиопатическая гиперпролактинемия [5, 11, 13].

Фармакологические причины ГП – приём лекарственных препаратов. К таким препаратам можно отнести: анестетики, противосудорожные, антидепрессанты, антигистаминные, антигипертензивные, холинергические агонисты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, эстрогены (оральные контрацептивы), нейролептики/антипсихотики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов, антагонисты кальция (верапамил) [5, 9, 11, 13].

#### *Клинические проявления гиперпролактинемии*

Независимо от этиологии гиперпролактинемия может сопровождаться гипогонадизмом, бесплодием, галактореей или протекать бессимптомно [27, 33]. У женщин с гиперпролактинемией в типичных случаях отмечаются различные нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея – 50-60%, опсоменорея/олигоменорея – 28-35%, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы – 10-15%). Бесплодие (до 70%) как первичное, так и вторичное является часто одной из основных жалоб пациенток с гиперпролактинемией, а его устранение – основной целью лечения [12, 16].

Галакторея при гиперпролактинемии встречается от 20 до 70% [17]. Необходимым условием развития галактореи служит повышенный уровень ПРЛ на фоне достаточного содержания эстрогенов в крови. По данным Овсянниковой Т. В. (2004), у 18% пациенток галакторея появляется за несколько лет до нарушения менструального цикла, у 56% – одновременно с нарушением цикла, у 26% – спустя несколько лет после нарушения менструальной функции [16]. Различают галакторею I степени – единичные капли молокоподобной жидкости при сильном надавливании на молочную железу; II степени – струйно или обильные капли молокоподобной жидкости при несильном надавливании; III степени – спонтанное отделение молокоподобной жидкости. Не всегда выраженность выделений секрета коррелирует с уровнем пролактина и длительностью заболевания [2, 4]. Уровень ПРЛ у 50% женщин с выделениями молокоподобной жидкости из сосков может иметь нормальное значение и, наоборот, в 60% случаев при гиперпролактинемии галакторея может отсутствовать. Иногда галакторея наблюдается при нормальном уровне пролактина. Одни авторы рассматривают это как вариант нормы, другие – как патологию [28].

Для мужчин при синдроме ГП характерно снижение или отсутствие либидо и потенции – 50-85%; уменьшение вторичных половых признаков – 2-21%; бесплодие вследствие олигоспермии – 3-15%; гинекомастия – 6-23%. Галакторея встречается очень редко

(0,5-8%), вероятно, это связано с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами. У 15% мужчин с ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза клиническая симптоматика может отсутствовать, а опухоль выявляется случайно при проведении визуализирующих методик обследования головного мозга по другим показаниям [6, 7, 15].

При органическом генезе гиперпролактинемии наиболее часто встречаются неврологические симптомы: пирамидные (34,5%), мозжечково-вестибулярные (28%), глазодвигательные расстройства (25%), офтальмологические гипертензионные (15%), реже – эпилептические (6%), хиазмальные (5%), экстрапирамидные (4%) и чувствительные расстройства (2,5%), которые могут явиться дебютом неврологических заболеваний [13].

Пациентки с гиперпролактинемией разного генеза в 40% случаев имеют избыточную массу тела, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью [20, 29]. У каждой 4-й пациентки выявляется гирсутизм в сочетании с гиперандрогенией или без таковой [5, 11]. Многие пациентки с гиперпролактинемией (около 60%) отмечают снижение либидо, фригидность, отсутствие оргазма, сухость во влагалище, некоторые прослеживают отчетливую связь начала сексуальных расстройств и заболевания [6, 17, 31, 32].

Продолжается дискуссия о влиянии хронической гиперпролактинемии на органы репродуктивной системы женщины: молочные железы, матку, яичники. По данным одних исследователей, у пациенток с гиперпролактинемией происходит патологическая перестройка молочных желез и матки в сторону гиперпластических (45-52%) процессов, по мнению других – в сторону инволютивных изменений (60-87%) [1, 2]. Одни ученые считают, что хроническая гиперпролактинемия является фактором риска развития рака молочных желез, другие пишут о том, что рак молочных желез у пациенток с гиперпролактинемией редкость [23], пролактин, наоборот, блокирует гены, ответственные за агрессию раковых процессов [21].

Помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у нелеченых женщин и мужчин с гиперпролактинемией прогрессивно уменьшается плотность костей и развивается сопровождающийся болями остеопороз, характеризующийся преобладанием резорбции костной ткани. Выраженность этих симптомов ослабляется при нормализации уровней ПРЛ и половых гормонов в сыворотке крови. Доказано, что минеральная плотность костной ткани обратно пропорциональна уровню пролактина [13].

Эмоционально-личностные расстройства, как правило, склонность к депрессии, нарушение сна отмечаются у около 20-30% пациентов. Жалобы неспецифического характера – повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации – наблюдаются у 15-25% пациентов [13, 14].

#### *Литература*

1. Андреева, Е. Н. Пролактин и молочные железы: норма и патология / Е. Н. Андреева, М. Б. Хамошина, О. Д. Руднева // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 6. – С. 12-16.
2. Веропотвелян, П. Н. Влияние пролактина на состояние молочных желез / П. Н. Веропотвелян,

#### *Literatura*

1. Andreeva, E. N. Prolaktin i molochny'e zhelezy': norma i patologiya / E. N. Andreeva, M. B. Xamoshina, O. D. Rudneva // Ginekologiya. – 2012. – Т. 14. – № 6. – С. 12-16.
2. Veropotvelyan, P. N. Vliyanie prolaktina na sostoyanie molochny'x zhelez / P. N. Veropotvelyan, N. P. Veropotvelyan, A. A. Bondarenko // Medicinskie aspekty' zdorov'ya

Н. П. Веропотвелян, А. А. Бондаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 3/1(43). – С. 29-37.

3. Воротникова, С. Ю. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества / Перевод и комментарии С. Ю. Воротникова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2 – С. 79-94.

4. Дедов, И. И. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И. И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2009. – № 2 (июнь). – С. 2-8.

5. Дедов, И. И. Синдром гиперпролактинемии / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Т. И. Романцева. – М.: Триада-Х, 2004. – 304 с.

6. Дзеранова, Л. К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. д-ра. мед. наук: 14.00.03 / Л. К. Дзеранова. – М., 2007. – 27 с.

7. Дзеранова, Л. К. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного эндокринологического общества и взгляд российских экспертов. / Л.К. Дзеранова, И.А. Иловайская // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – №1 – С. 2-7.

8. Дзеранова, Л. К. Макропролактинемия / Л. К. Дзеранова, К. И. Табеева, Н. П. Гончаров и др. // Пробл. репродукции. – 2005. – № 2. – С. 60-65.

9. Иловайская, И. А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии / И. А. Иловайская // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), Часть 1 - С. 127-134.

10. Иловайская, И. А. Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина / И. А. Иловайская, Е. И. Марова // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 6. – С. 3-6.

11. Калинин, С. Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции / С. Ю. Калинин. – М.: Практич. медицина, 2013. – 108 с.

12. Корнеева, И. Е. Диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией / И. Е. Корнеева, Т. В. Овсянникова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 4. – С. 54-58.

13. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Вакс В. В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей / Г. А. Мельниченко. – Москва, 2007. – 33 с.

14. Мельниченко, Г. А. Гиперпролактинемия: тридцатилетняя история изучения синдрома / Г. А. Мельниченко // ЗдоровьяУкраїни. – 2007. – № 10/1.

15. Мохорт, Т. В. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению / Мохорт Т. В., Сафина М. Р. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа – 2012. - № 4 (22) – С 130-141.

16. Овсянникова, Т. В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии / Т. В. Овсянникова // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 320-323.

17. Серебрянский, О. Ю. Клинико-иммунологические особенности гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.03 / О. Ю. Серебрянский. – М., 2002. – 25 с.

18. Тумилович, Л. Г., Справочник гинеколога-эндокринолога / Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. // М.: Практическая медицина, 2014. – 208 с.

19. Уварова, Е. В. Возможности негормональной коррекции уровня пролактина на фоне гормональной контрацепции у сексуально активных молодых женщин / Е. В. Уварова, Н. В. Болдырева // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 191-196.

zhenshhiny'. – 2011. – № 3/1(43). – С. 29-37.

3. Vorotnikova, S. Yu. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mezhdunarodnogo E'ndokrinologicheskogo obshhestva / Perevod i kommentarii S. Yu. Vorotnikova, E. A. Pigarova, L. K. Dzeranova // Ozhirenie i metabolizm. – 2011. - № 2 – S. 79-94.

4. Dedov, I. I. Giperprolaktinemiya. Sovremenny'e podkhody i stary'e problemy' / I. I. Dedov [i dr.] // Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya. – 2009. – № 2 (iyun'). – S. 2-8.

5. Dedov, I. I. Sindrom giperprolaktinemii / I. I. Dedov, G. A. Mel'nichenko, T. I. Romanceva. – M.: Triada-X, 2004. – 304 s.

6. Dzeranova, L. K. Sindrom giperprolaktinemii u zhenshhin i muzhchin: klinika, diagnostika, lechenie: avtoref. dis. d-ra. med. nauk: 14.00.03 / L. K. Dzeranova. – M., 2007. – 27 s.

7. Dzeranova, L. K. Diagnostika i lechenie giperprolaktinemii: klinicheskie rekomendacii Mezhdunarodnogo e'ndokrinologicheskogo obshhestva i vzglyad rossijskix e'kspertov. / L.K. Dzeranova, I.A. Ilovajskaya // E'ffektivnaya farmakoterapiya. – 2012. – №1 – S. 2-7.

8. Dzeranova, L. K. Makroprolaktinemiya / L. K. Dzeranova, K. I. Tabeeva, N. P. Goncharov i dr. // Probl. reprodukcii. – 2005. – № 2. – S. 60-65.

9. Ilovajskaya, I. A. Sovremenny'e predstavleniya o diagnostike i lechenii sindroma giperprolaktinemii / I. A. Ilovajskaya // Byulleten' VSNC SO RAMN. – 2012. - № 3 (85), Chast' 1 - S. 127-134.

10. Ilovajskaya, I. A. Biologiya prolaktina. Molekulyarnye formy' prolaktina / I. A. Ilovajskaya, E. I. Marova // Akusherstvo i ginekologiya. – 2000. – № 6. – S. 3-6.

11. Kalinchenko, S. Yu. Mify' i pravda o giperprolaktinemii: izbranny'e lekcii / S. Yu. Kalinchenko. – M.: Praktich. medicina, 2013. – 108 s.

12. Korneeva, I. E. Diagnostika i lechenie besplodiya u zhenshhin s funkcional'noj giperprolaktinemiej / I. E. Korneeva, T. V. Ovsyannikova // Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2009. – № 4. – S. 54-58.

13. Mel'nichenko G. A., Marova E. I., Dzeranova L. K., Vaks V. V. Gi-prolaktinemiya u zhenshhin i muzhchin: posobie dlya vrachej / G. A. Mel'nichenko. – Moskva, 2007. – 33 s.

14. Mel'nichenko, G. A. Giperprolaktinemiya: tridcatilet-naya istoriya izucheniya sindroma / G. A. Mel'nichenko // ZdoroviyaUkraini. – 2007. – № 10/1.

15. Moxort, T. V. Cindrom giperprolaktinemii: sovremenny'e podkhody' k diagnostike i lecheniyu / Moxort T. V., Safina M. R. // Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa – 2012. - № 4 (22) – S 130-141.

16. Ovsyannikova, T. V. E'ndokrinnoe besplodie u zhenshhin pri giperpro-laktinemii / T. V. Ovsyannikova // Ginekologiya. – 2004. – Т. 6, № 6. – S. 320-323.

17. Serebryanskij, O. Yu. Kliniko-immunologicheskie osobennosti giperprolaktinemicheskogo gipogonadizma u zhenshhin reproduktivnogo vozrasta: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.03 / O. Yu. Serebryanskij. – M., 2002. – 25 s.

18. Tumilovich, L. G., Spravochnik ginekologa-e'ndokrinologa / L. G. Tumilovich, M. A. Gevorkyan. // M.: Prakticheskaya medicina, 2014. – 208 s.

19. Uvarova, E. V. Vozmozhnosti negormonal'noj korrekcii urovnya prolaktina na fone gormonal'noj kontracepcii u seksual'no aktivny'x molody'x zhenshhin /

E. V. Uvarova, N. V. Boldy'reva // Rus. med. zhurn. – 2007. – Т. 15, № 3. – S. 191-196.

20. Shishkova, V. N. Ozhirenie i giperprolaktinemiya / V. N. Shishkova // Consiliummedicum. – 2010. – Т.12, № 12.

20. Шишкова, В. Н. Ожирение и гиперпролактинемия / В. Н. Шишкова // *Consilium medicum*. – 2010. – Т.12, № 12. – С. 3-6.
21. Abdelmagid, S.A. Prolactin and estrogen up-regulate carboxypeptidase-D to promote nitric oxide production and survival of MCF-7 breast cancer cells / S. A. Abdelmagid, K. L. Too Catherine // *Endocrinology*. – 2008. – N 10. – P. 4821-4828.
22. Arumugam, R. The interplay of prolactin and the glucocorticoids in the regulation of B-cell gene expression, fatty acid oxidation, and glucose-stimulated insulin secretion: Implications for carbohydrate metabolism in pregnancy // R. Arumugam, E. Horowitz, D. Lu et al. // *Endocrinology*. – 2008. – N11. – P. 5401-5414.
23. Dekkers, O.M. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia / O.M. Dekkers, J.A. Romijn, A. de Boer et al. // *Pituitary* – 2010. – N13. – P. 95-98.
24. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adeno-mas: a communitybased, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 72. – P. 377-382.
25. Freeman, M.E. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant et al. // *Physiol Rev* – 2000. – V. 80, N4. – P. 1523-1631.
26. Galois, S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // *Actaendocrinol.* – 2005. – N1. – P. 31-41.
27. Gillam, M.P. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 485-534.
28. Glezer, A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – N97. – P. 2211-2216.
29. Greenman, Y. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels / Y. Greenman, K. Tordijman, N. Stern // *Clin. Endocrinol.* – 2004. – N48. – P. 547-553.
30. Hattori, N. Macroprolactinaemia: a new cause of hyperprolactinaemia / N. Hattori // *J. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 92, N3. – P. 171-177.
31. Johri, A.M. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia / A.M. Johri, J.P. Heaton, A. Morales // *Int. J. Impot. Res.* – 2001. – N13. – P. 176-182.
32. Klaauw, A.A. Disease specific impairments in quality of life during longterm followup of patients with different pituitary adenomas / A.A. van deur Klaauw, M. Kars, N.R. Biermasz et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – N29. – P. 261-263.
33. Klibanski, A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1219-1226.
34. Pinto, L.P. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia / L.P. Pinto, F.W. Hanna, L.M. Evans et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – N59. – P. 580-584.
35. Suliman, A.M. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening / A.M. Sullivan, T.P. Smith, J. Gibney // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 4, N9. – P. 1434-1436.
- S. 3-6.
21. Abdelmagid, S.A. Prolactin and estrogen up-regulate carboxypeptidase-D to promote nitric oxide production and survival of MCF-7 breast cancer cells / S. A. Abdelmagid, K. L. Too Catherine // *Endocrinology*. – 2008. – N 10. – P. 4821-4828.
22. Arumugam, R. The interplay of prolactin and the glucocorticoids in the regulation of B-cell gene expression, fatty acid oxidation, and glucose-stimulated insulin secretion: Implications for carbohydrate metabolism in pregnancy // R. Arumugam, E. Horowitz, D. Lu et al. // *Endocrinology*. – 2008. – N11. – P. 5401-5414.
23. Dekkers, O.M. The risk for breast cancer is not evidently increased in women with hyperprolactinemia / O.M. Dekkers, J.A. Romijn, A. de Boer et al. // *Pituitary* – 2010. – N13. – P. 95-98.
24. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adeno-mas: a communitybased, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2010. – Vol. 72. – P. 377-382.
25. Freeman, M.E. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion / M.E. Freeman, B. Kanyicska, A. Lerant et al. // *Physiol Rev* – 2000. – V. 80, N4. – P. 1523-1631.
26. Galois, S. Clinical expression of big-big prolactin and influence of macroprolactinemia upon immunodiagnostic tests / S. Galois, G. Kertes, C. Somma // *Actaendocrinol.* – 2005. – N1. – P. 31-41.
27. Gillam, M.P. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27. – P. 485-534.
28. Glezer, A. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging / A. Glezer, M.D. Bronstein // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – N97. – P. 2211-2216.
29. Greenman, Y. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels / Y. Greenman, K. Tordijman, N. Stern // *Clin. Endocrinol.* – 2004. – N48. – P. 547-553.
30. Hattori, N. Macroprolactinaemia: a new cause of hyperprolactinaemia / N. Hattori // *J. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 92, N3. – P. 171-177.
31. Johri, A.M. Severe erectile dysfunction is a marker for hyperprolactinemia / A.M. Johri, J.P. Heaton, A. Morales // *Int. J. Impot. Res.* – 2001. – N13. – P. 176-182.
32. Klaauw, A.A. Disease specific impairments in quality of life during longterm followup of patients with different pituitary adenomas / A.A. van deur Klaauw, M. Kars, N.R. Biermasz et al. // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – N29. – P. 261-263.
33. Klibanski, A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1219-1226.
34. Pinto, L.P. The TSH response to domperidone reflects the biological activity of prolactin in macroprolactinaemia and hyperprolactinaemia / L.P. Pinto, F.W. Hanna, L.M. Evans et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – N59. – P. 580-584.
35. Suliman, A.M. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening / A.M. Sullivan, T.P. Smith, J. Gibney // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 4, N9. – P. 1434-1436.

## HYPERPROLACTINEMIA SYNDROME. PART I. ETIOLOGY. PATHOGENESIS. CLINICAL PRESENTATION.

*Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V., Davydchik E. V., Hadomskaya V. I., Doroshkevich I. P.*  
Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

---

*In recent years diseases associated with impaired secretion of prolactin have caused great interest among doctors. These diseases occur in 15-20% of women with secondary amenorrhea or oligomenorrhea and in 10% of men with sexual dysfunction. The article describes the etiology, pathogenesis and clinical manifestations of the hyperprolactinemia syndrome. Different isoforms of circulating prolactin, which are very important for further diagnosis and treatment of hyperprolactinemia, are also considered in detail.*

**Keywords:** prolactin, hyperprolactinemia, galactorrhea.

---

Поступила: 26.04.2016

Отрецензирована: 02.05.2016