

Гиперпролактинемия: от теории к практике

Проблема гиперпролактинемии актуальна для врачей различных специальностей, но прежде всего – гинекологов и эндокринологов. Поскольку пролактин играет важную роль в регуляции репродуктивной функции, повышенное его содержание в крови приводит к нарушениям этой системы. По рекомендации ВОЗ, первым исследованием, проводимым женщинам с бесплодием, должно быть определение концентрации пролактина в крови. Избыточная продукция этого гормона может быть связана с первичным поражением пролактинсекретирующих структур передней доли гипофиза, а также наблюдается в физиологических условиях, при различных по патогенезу и клиническим проявлениям заболеваниях, на фоне медикаментозной терапии. Это вносит значительные трудности в интерпретацию особенностей течения гиперпролактинемии, трактовку результатов обследования больных и решение вопросов лечебной тактики.

С учетом изложенного представляется целесообразным обобщение накопленных к настоящему времени знаний, касающихся этиологии, патогенеза и диагностики гиперпролактинемических состояний, а также лечения этой категории больных.

Пролактин. Краткий очерк физиологии и патофизиологии

Пролактин (ПРЛ) представляет собой полипептид, по аминокислотному составу сходный с гормоном роста и плацентарным лактогеном. Основным источником синтеза ПРЛ являются лактотрофы аденогипофиза, однако с помощью иммунохимических методов обнаружена и внегипофизарная продукция этого гормона – в клетках плаценты, нейронах головного мозга, миоэпителии, половых и молочных железах, шишковидной железе, тимусе и других тканях [1].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором принимают участие различные факторы: нейромедиаторы, биологически активные нейропептиды, гормоны. Основной пролактинингибирующей субстанцией является синтезируемый в гипоталамусе дофамин, в то время как к биологически активным веществам, стимулирующим синтез ПРЛ, относятся тиреотропин-рилизинг-гормон (или тиролиберин), серотонин, гистамин, окситоцин, ангиотензин II, соматолиберин, холецистокинин, галанин и ряд других веществ. Значительным стимулирующим влиянием на ПРЛ обладают эстрогены, которые активно связываются с рецепторами на мембранах нейронов аркуатного ядра и ингибируют активность тирозингидроксилазы, что приводит к уменьшению продукции дофамина с последующим развитием гиперпролактинемии. Со стимуляцией роста пролактинсекретирующих клеток гипофиза плацентарными эстрогенами связано повышение уровня ПРЛ крови во время беременности. К увеличению синтеза ПРЛ в меньшей, чем эстрогены, степени приводит гипертестостеронемия, причем для осуществления данного эффекта необходимо превращение тестостерона в эстрогены [2].

В организме женщины ПРЛ осуществляет многообразные биологические функции, оказывая огромное влияние на состояние репродуктивной системы, процессы имплантации и развитие наступившей беременности, а также играя исключительную роль в послеродовой лактации. ПРЛ необходим для полноценного созревания яичниковых фолликулов и ооцитов, нормальной функции желтого тела, для поддержания равновесия между рецепторами эстрогенов и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Известно также влияние ПРЛ на процессы роста, кожные реакции, осморегуляцию и т.д.

Со снижением содержания ПРЛ в крови связана единственная проблема кормящих матерей, которой является гипогалактия, в то время как избыточной продукцией этого гормона (гиперпролактинемией) обусловлено формирование разнообразных нарушений, что в первую очередь касается женской репродуктивной функции. Клиническим симптомам, связанным с избыточной продукцией ПРЛ, то есть проявлениям гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции,

в полной мере соответствует понятие «гиперпролактинемический гипогонадизм», хотя для обозначения этого состояния используется и такой термин, как синдром персистирующей галактореи-аменореи [4], который является описательным и далеко не всегда соответствующим клиническому симптомокомплексу. Такое несоответствие определяется тем, что на фоне гиперпролактинемии, даже незначительно выраженной, в одних случаях возможно отсутствие галактореи вследствие нечувствительности рецепторов молочных желез к ПРЛ, формирующейся в условиях аменореи, в других – галакторея наблюдается при отсутствии аменореи. У больных с повышенным уровнем ПРЛ нередко отсутствуют как галакторея, так и аменорея.

Выраженность клинических проявлений гиперпролактинемии может не соответствовать степени повышения ПРЛ, что объясняется молекулярной неоднородностью гормона. Известны различные изоформы ПРЛ, в частности мономолекулярный ПРЛ с высокой рецепторной и биологической активностью, а также макропролактин (иммунный комплекс молекулы ПРЛ с аутоантителами), имеющих низкое сродство к рецепторам и низкую биологическую активность, который медленно выводится из крови и может накапливаться в ней в большом количестве. Эти данные положены в основу так называемого феномена макропролактинемии, который объясняет несоответствие между клинической симптоматикой гиперпролактинемии и уровнем ПРЛ [3]. Его практическое значение О.А. Берестовой охарактеризовал так: «...Необходимо помнить, что уровень ПРЛ сыворотки крови не всегда полностью отражает биологическую ситуацию, то есть повышенный уровень ПРЛ не всегда является патологией, требующей терапевтических жестов, а «нормальный» уровень ПРЛ, в свою очередь, не всегда является «нормой» [5].

Генез гиперпролактинемического гипогонадизма, по мнению В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович [6], можно представить следующим образом. В условиях гиперпролактинемии снижается чувствительность гипоталамуса к эстрогенам с подавлением синтеза гонадотропин-рилизинг-гормона. Следствием этого является нарушение цикличности выделения гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и уменьшение частоты и амплитуды пиков секреции ЛГ. Конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов в яичниках, ПРЛ тормозит влияние гонадотропинов на стероидогенез. Репродуктивные расстройства у женщин с гиперпролактинемией сочетаются со сниженной секрецией ФСГ, ЛГ и эстрадиола, причем тенденция к уменьшению этих гормонов отмечается по мере увеличения уровня ПРЛ в крови.

Наряду с влиянием на менструальный цикл и фертильность, гиперпролактинемия является патогенетической основой формирования различных эндокринно-

обменных нарушений. Так, с гиперпролактинемией связана избыточная продукция надпочечниками андрогенов, чем может быть обусловлено избыточное оволощение.

Гиперпролактинемия и связанная с ней гипоестрогения могут вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям, наблюдаемым у женщин в менопаузе, что увеличивает риск развития метаболического синдрома.

У женщин с гиперпролактинемией на фоне снижения уровня эстрогенов отмечается уменьшение плотности костной ткани, что является фактором риска развития остеопороза.

Предполагается, что ПРЛ обладает прямым стимулирующим действием на β -клетки поджелудочной железы, что может иметь значение в развитии печеночной или периферической резистентности к инсулину.

Этиология и патогенез гиперпролактинемии

По генезу гиперпролактинемия представляет собой чрезвычайно гетерогенное состояние, поскольку наблюдается в физиологических условиях, может быть связана с фармакологическими воздействиями, а также с различными патологическими состояниями нейро-эндокринной системы и неэндокринными заболеваниями.

Физиологическими причинами гиперпролактинемии являются беременность, кормление грудью (акт сосания), раздражение сосков молочных желез, медицинские манипуляции, физические упражнения, сон, гипогликемия, половой акт, стресс, прием белковой пищи.

К фармакологическим средствам, прием которых способствует развитию гиперпролактинемии, относятся ингибиторы синтеза дофамина (метилдопа, карбидопа и др.), антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин), трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы (амитриптилин, доксепин и др.), стимуляторы серотонинергической системы (галлюциногены, амфетамины), антагонисты кальция (верапамил). Таким же действием обладают резерпин, исчерпывающий запасы дофамина, а также противорвотные средства (метоклопрамид, домперидон) и нейролептики (хлорпромазин, галоперидол, сульпирид и др.), являющиеся ингибиторами рецепторов дофамина. За счет торможения метаболизма и секреции дофамина к повышению секреции ПРЛ приводит прием таких веществ, как опиаты, морфин, героин, кокаин. Повышение уровня ПРЛ в крови на фоне введения эстрогенов обусловлено их стимулирующим действием на лактотрофы, а также способностью значительно снижать активность дофамина. Обращает на себя внимание большой перечень фармакологических средств, за счет различных механизмов, повышающих секрецию ПРЛ, которые

широко используются по таким показаниям: лечение шизофрении, депрессивных состояний, у больных с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, для обезболивания, с целью контрацепции.

В соответствии с классификацией по этиологическому принципу [1], к патологическим формам гиперпролактинемии относится гиперпролактинемический гипогонадизм (первичный гиперпролактинемический гипогонадизм), представляющий собой самостоятельное нейроэндокринное заболевание, а также вторичные формы патологии, развивающиеся на фоне ряда других эндокринных и соматических заболеваний [1, 3].

Гиперпролактинемический гипогонадизм как отдельная нозология включает две основные формы: пролактин-секретирующие аденомы гипофиза (пролактиномы) и функциональную или идиопатическую гиперпролактинемию. Проллактиномы являются наиболее распространенными опухолями гипофиза (около 40% всех гормонально-активных опухолей). В зависимости от размеров выделяют макропролактиному (>1 см) и микропролактиному (<1 см). Эти опухоли, как правило, представляют собой доброкачественные образования. В 95-97% случаев микропролактиномы не увеличиваются в размерах даже при отсутствии патогенетической терапии.

Функциональная (идиопатическая) гиперпролактинемия – форма заболевания, характеризующаяся стойким повышением уровня ПРЛ в крови, отсутствием аномалий турецкого седла и параселлярной области, а также других заболеваний и состояний, влияющих на секрецию гормона.

Повышенная продукция ПРЛ может быть обусловлена различными гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, к которым относятся:

- гормонально-активные аденомы гипофиза;
- гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли сельлярной и параселлярной области;
- синдром «пустого» турецкого седла;
- системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.);
- патология сосудов головного мозга;
- лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия;
- лимфоцитарный гипофизит.

Наряду с приемом фармакологических средств, причинами симптоматической гиперпролактинемии являются заболевания периферических эндокринных желез, внегипофизарная продукция ПРЛ, наследственная патология, почечная и печеночная недостаточность. Среди симптоматических форм выделяют также:

- нервно-рефлекторную гиперпролактинемию;
- алкогольную гиперпролактинемию;
- психогенную гиперпролактинемию;
- гиперпролактинемию профессиональных спортсменов;
- бессимптомную гиперпролактинемию;
- сочетанные формы.

Клиническая картина и диагностика гиперпролактинемического гипогонадизма

Описываемый в настоящее время симптомокомплекс, обусловленный избыточной продукцией ПРЛ, значительно отличается от клинической картины заболевания, наблюдаемого I. Chiari и соавт. в 1855 г, которое соответствовало синдрому

персистирующей галактореи-аменореи [7]. Эти отличия состоят прежде всего в степени выраженности галактореи – одного из наиболее типичных симптомов гиперпролактинемии. Выделения из сосков молочных желез лишь у 20% больных являются первым проявлением заболевания, еще реже – основной жалобой [7, 8, 9]. Степень галактореи может варьировать от обильной, спонтанной до единичных капель, обнаруживаемых при сильном надавливании на молочные железы. Галакторея нередко отсутствует даже при значительном повышении уровня ПРЛ в крови, что объясняется тем, что при хронической ановуляции развивается гипозэстрогенное состояние, на фоне которого молочная железа не в состоянии адекватно осуществлять лактацию [5].

Наиболее частой причиной обращения женщин к врачу является менструальная дисфункция, которая варьирует от опсо-олигоменореи до аменореи, чаще вторичной. Нарушения менструального цикла наиболее отчетливо выявляются в период стрессовых состояний. Развитие аменореи часто совпадает по времени с началом половой жизни, отменой пероральных контрацептивов, родами или прерыванием беременности.

Бесплодие, как первичное, так и вторичное, является для женщин одним из основных поводов обращения к врачу, а устранение бесплодия – главная цель лечения многих пациенток. В анамнезе больных с гиперпролактинемией отмечены выкидыши на ранних стадиях беременности. У большинства больных снижено либидо, отсутствует оргазм, наблюдается фригидность. У некоторых женщин отмечаются эмоционально-личностные расстройства и склонность к депрессивным состояниям, которые во многих случаях можно считать ситуационно обусловленными (бесплодие и связанные с ним семейные проблемы).

Помимо менструальных и репродуктивных нарушений, у нелеченных женщин с гиперпролактинемией прогрессивно уменьшается плотность костей и развивается сопровождающийся болями остеопороз, выраженность которого ослабляется при нормализации уровня ПРЛ и эстрогенов.

Как при наличии аденомы гипофиза, так и при ее отсутствии наблюдаются головные боли, головокружения, приступы мигрени.

У больных с макропролактинемией возможно снижение остроты и ограничение полей зрения в связи со сдавлением перекреста зрительного нерва.

В классическом описании Chiari и соавт. [7] подчеркнута истощенность больных с персистирующей галактореей-аменореей («молочная сухотка»), однако в современных условиях дефицита массы тела больных с гиперпролактинемией практически не отмечается, напротив – часто обнаруживается избыток массы тела [8, 9]. Многих женщин беспокоит избыточный рост волос на лице, конечностях, вокруг сосков и по белой линии живота. Однако гирсутизм, как правило, носит умеренный характер и не сочетается с морфологическими проявлениями гиперандрогении.

У больных с гиперпролактинемией наряду с отсутствием галактореи могут отсутствовать жалобы на нарушение менструального цикла и/или бесплодие, что связано с изменением соотношения форм ПРЛ с различной молекулярной массой в сторону преобладания высокомолекулярного, биологически менее активного гормона, то есть с феноменом макропролактинемии. Такие атипичные или неполные формы чаще наблюдаются у больных с так называемой умеренной гиперпролактинемией, которая рассматривается как доброкачественное состояние.

По данным Г.А. Мельниченко и соавт., у этого контингента женщин не наблюдается ухудшение клинических проявлений заболевания даже без терапии дофаминомиметиками [10]. Более того, как отмечено авторами, «у значительного количества пациенток с умеренной гиперпролактинемией отмечалась тенденция к самопроизвольному восстановлению менструального цикла без медикаментозного лечения независимо от наличия или отсутствия аденомы гипофиза».

Основные диагностические этапы при гиперпролактинемических состояниях включают оценку клинического симптомокомплекса, подтверждение и оценку выраженности гиперпролактинемии, установление генеза заболевания и выявление эндокринно-обменных нарушений. Диагностика типичной формы гиперпролактинемического гипогонадизма, соответствующей синдрому персистирующей галактореи-аменореи, возможна уже в амбулаторных условиях, когда анализ клинических проявлений дополняется оценкой концентрации ПРЛ в сыворотке крови.

По мнению многих исследователей, выраженность гиперпролактинемии в определенной степени может говорить врачу о причине гиперпролактинемии. Так, при уровне ПРЛ, превышающем 200 нг/мл (4000 мЕд/л), обычно обнаруживается макроаденома гипофиза, при меньших значениях этого показателя наиболее вероятны диагнозы микропролактиномы или идиопатической гиперпролактинемии [1]. Вторичные формы гиперпролактинемии, как правило, характеризуются умеренным повышением уровня ПРЛ в крови, однако выраженная гиперпролактинемия, сопоставимая с таковой при аденомах гипофиза, может наблюдаться при одновременном присутствии двух и более провоцирующих факторов.

Если по данным анамнеза, оценки объективных данных и соответствующих гормональных исследований можно исключить вторичный характер гиперпролактинемии, следует предположить наличие первичных нарушений в гипоталамусе и гипофизе.

Методом выбора при обследовании больных с подозрением на наличие пролактиномы является магнитно-резонансная томография (МРТ).

В настоящее время не существует единого супрессивного или стимуляционного теста, который бы позволял достоверно отличить опухольную гиперпролактинемию от функциональной. Описанные в литературе пробы с тиролиберинем и метоклопрамидом по современным представлениям в 20% случаев дают ложноположительные или ложноотрицательные результаты.

Лечение больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом

Лечение больных с синдромом первичного гиперпролактинемического гипогонадизма (СПГГ) требует выполнения следующих задач:

- нормализации уровня пролактина;
- восстановления менструального цикла и фертильности;
- устранения эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений;
- при наличии микропролактиномы – стабилизации ее роста.

Патогенетически обоснованным методом лечения больных с СПГГ является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов (дофаминомиметиками). С помощью угнетения кальций-зависимой аденилатциклазы эти препараты снижают внутриклеточное содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что приводит к уменьшению транскрипции гена ПРЛ.

Под их влиянием за счет ингибирования митозов в пролактотрофах угнетается рост пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Среди дофаминомиметиков золотым стандартом, с которым сравнивается действие новых лекарственных средств, является бромокриптин. Средние терапевтические дозы этого препарата составляют 2,5-7,5 мг в сутки. Нормализация секреции ПРЛ с помощью бромокриптина в большинстве случаев приводит к возобновлению функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы, цикличности выработки гонадотропинов, нормализации менструаций и фертильности. Для достижения терапевтического эффекта назначенные дозы бромокриптина следует разделить на два приема. Побочные эффекты, нередко наблюдаемые на фоне приема указанных препаратов, проявляются в виде тошноты, сухости во рту, рвоты, головокружения, реже наблюдаются головная боль и снижение артериального давления. Для уменьшения риска развития побочных эффектов рекомендуется принимать эти препараты, начиная с малых доз и постепенно увеличивая дозу каждые два дня.

Каберголин также является агонистом дофамина, но характеризуется большей длительностью действия, избирательностью по отношению к D₂-рецепторам пролактинсекретирующих клеток. Поэтому назначают этот препарат 1-2 раза в неделю по 0,5-1,0 мг.

Длительность лечения больных СПГГ определяется индивидуально, с учетом формы патологии (наличия или отсутствия микропролактиномы) и клинических эффектов, которыми являются нормализация менструального цикла и возобновление овуляции. В процессе лечения возможна коррекция дозы препаратов, которая проводится под контролем уровня ПРЛ в крови.

Контроль динамики ПРЛ в процессе лечения необходим также в связи с возможностью развития резистентности лактотрофов к агонистам дофамина, преодоление которой осуществляется путем увеличения дозы или замены одного препарата другим. С этой же целью целесообразно дополнительно использовать тиреоидные препараты (L-тироксин), для которых характерны следующие механизмы действия:

- угнетение продукции тиролиберина, которому присущ пролактинстимулирующий эффект;
- участие в обмене дофамина на гипоталамо-гипофизарном уровне за счет как увеличения его синтеза (путем стимуляции активности дофа-декарбоксилазы), так и уменьшения деградации (путем ингибирования моноаминоксидазы);
- подавление пролактогенного действия эстрогенов, которое связано с уменьшением их биологически активной фракции за счет стимуляции синтеза в печени тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина.

Область применения тиреоидных препаратов у больных СПГГ не ограничивается случаями резистентности к дофаминомиметикам. Сегодня аутоиммунный тиреоидит является широко распространенной патологией, вызывающей увеличение щитовидной железы (ЩЖ) (реже – уменьшение), что в полной мере относится к больным с СПГГ. Увеличение размеров ЩЖ, а также уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, которые превышают норму, являются показаниями к дополнительному назначению тиреоидных препаратов в суточной дозе 25-50 мкг. Такая комбинация не только способствует повышению лечебного воздействия, но и позволяет уменьшить дозу бромокриптина или другого дофаминергического препарата. С учетом стимулирующего влияния тиреоидных препаратов на

синтез в печени тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина противопоказанием к их применению является гипозэстрогения, которая подтверждена клинически, а также сниженным содержанием в крови эстрадиола.

Наличие гипозэстрогении требует большой осторожности и ограничений в использовании у больных СПГГ классических методов стимуляции овуляции при помощи кломифенцитрата и других антиэстрогенов.

К симптоматическим средствам, которые показаны при данной патологии, относят витамины А, С, и Е, которые назначают в циклическом режиме.

При наличии внутричерепной и артериальной гипертензии препаратом выбора является спиронолактон. Наряду с дегидратационным эффектом, этот препарат способен повышать уровень эстрогенов в крови, что связано с усилением конверсии андрогенов в эстрогены.

Среди причин повышения уровня ПРЛ в крови важное место занимают различные по фармакологическим эффектам препараты, обладающие способностью снижать активность дофамина (нейролептики, противорвотные средства, опиаты, эстрогены и др.). По этой причине необходим тщательный контроль медикаментозных препаратов, которые назначаются больным с СПГГ по тем или иным показаниям, для определения возможности их сочетания с дофаминомиметиками. При этом следует учитывать, что бромокриптин нельзя принимать одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы и препаратами, угнетающими функцию центральной нервной системы.

СПГГ не является исключением в плане использования контрацептивов, так как при данной патологии, особенно при ее субклинических формах, способность к зачатию может быть сохранена. Как известно, за счет эстрогенной составляющей комбинированным оральным контрацептивам (КОК) свойственно повышение уровня ПРЛ в крови. Однако ведущая роль гиперэстрогении в трансформации гиперпролактинемий функционального характера в пролактиномы не подтверждена, что расширяет область применения КОК при СПГГ. Тем не менее необходим постоянный контроль уровня пролактинемии у женщины с этим заболеванием во время приема КОК. Достаточно важным является также индивидуальный выбор конкретных препаратов с ориентацией на те из них, которые, имея высокую контрацептивную надежность, содержат минимальные дозы эстрогенов.

Гиперпролактинемия в детском и подростковом возрасте

У детей и подростков синдром гиперпролактинемии изучен недостаточно, хотя не вызывает сомнений то, что риск развития различных форм эндокринного бесплодия у женщин репродуктивного возраста, в том числе обусловленных избыточной продукцией ПРЛ, может формироваться в детстве. Известно, что дети с гиперпролактинемией чаще рождаются от медикаментозно индуцированной беременности, которая протекает с явлениями фетоплацентарной недостаточности и угрозой прерывания во второй половине [11]. Широкое применение в период беременности и в раннем детском возрасте различных лекарственных средств может в дальнейшем существенно изменить функционирование нейроэндокринной системы. Как отметили И.И. Дедов и Г.А. Мельниченко, «в этой связи возникает вопрос о том, не связана ли возрастающая частота синдрома персистирующей галактореи-аменореи

Продолжение на стр. 74.

С.С. Попова, к.м.н., Харківська медична академія післядипломного образования

Гиперпролактинемия: от теории к практике

Продолжение. Начало на стр. 72.

не только с улучшением его диагностики, но и с дезинтегрирующим действием на нейро-эндокринную систему различных лекарственных препаратов в пре- и постнатальном периодах развития девочек» [4].

Концентрация ПРЛ в крови у мальчиков и девочек до начала полового созревания существенно не различается. В период пубертата у девушек в отличие от юношей уровень гормона резко возрастает. У подростков с гиперпролактинемией постнатальный период часто отягощен гипертензивно-гидроцефальным синдромом, нервно-рефлекторной гипервозбудимостью.

По данным Н.И. Цветковой и Д.Е. Шилина, у этой категории больных наблюдается высокая частота функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [12]. По заключению авторов, «комплекс выявленных отклонений пренатального и постнатального периодов определяет пестрый «пейзаж» клинических проявлений у детей и подростков с гиперпролактинемией».

Фактором высокого риска развития патологической гиперпролактинемии в подростковом возрасте является хроническая внутричерепная гипертензия. Стойкое повышение уровня ПРЛ в крови наблюдается почти у трети подростков, страдающих головными болями [12]. Частота транзиторной гиперпролактинемии среди девушек, отмечающих частые головные боли, втрое превышает таковую среди юношей с такими же болями.

Существенное влияние на половое развитие подростков оказывает гиперпродукция ПРЛ, связанная с дефицитом йода и тиреоидной недостаточностью, что приводит к формированию эндемического зоба. Неадекватная обеспеченность йодом вызывает субклинический дефицит тиреоидных гормонов, сопровождающийся лактотропной дисфункцией гипофиза, особенно в условиях развития коллоидного зоба. Продолжительный дефицит йода приводит к тиреоидной декомпенсации и формированию стойкой гиперпролактинемии, что может вызывать патологию течения пубертата.

У подростков в происхождении гиперпролактинемии большую роль играют наркомания, токсикомания, алкоголизм, а также применение антидепрессантов и других психотропных препаратов, что является актуальным в связи с прогрессирующим увеличением в настоящее время частоты депрессивных состояний. По данным А.А. Баранова, число наркологических расстройств среди подростков в 90-х годах XX века возросло в 3,7 раза, наркомании – в 15 раз, причем реальные цифры наркомании среди подростков в 6-10 раз выше зарегистрированных [13].

Пациентки с гиперпролактинемией, развившейся в детском и подростковом возрасте, имеют высокий риск патологии репродуктивной функции, в частности развития эндокринного бесплодия. К типичным клиническим признакам нарушения полового созревания у девочек, обусловленным избыточной продукцией ПРЛ, относятся опсоменорей, иногда чередующаяся с полименореей, а также вторичная аменорей [14]. Реже встречаются галакторей, первичная аменорей, задержка полового развития, преждевременное изолированное телархе. Подозрение на гиперпролактинемия у девочек вызывает

сочетание указанных признаков с цефалгическим синдромом, ожирением, нарушением роста, чаще с высокоростом, а также с наличием стигм диспитуитаризма (полос растяжения, гиперпигментации и гиперкератоза локтей и шеи, акроцианоза и др.). Согласно наблюдениям Стрелева и Чурилова клиническими проявлениями гиперпролактинемии, развившейся до пубертата, является гипоплазия клитора и малых половых губ, а также ювенильный тип молочных желез с бледными плоскими или втянутыми сосками [11].

Гиперпролактинемия нередко (до 40%) наблюдается у девушек с ожирением и розовыми стриями. Отмечалось также, что у девушек-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода более высокими значениями ПРЛ в крови соответствовали более высокие показатели ТТГ в крови, свидетельствующие о гипотиреозе [11].

В связи с малочисленностью исследований, посвященных изучению гиперпролактинемических состояний у детей и подростков, особенности диагностических подходов в этой группе пациентов не определены. Однако установлено, что отличительной особенностью опухолевой формы гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте является относительно невысокая (>100 мкг/л) базальная концентрация ПРЛ в крови. Наиболее оправданным методом выявления пролактином у детей и подростков является МРТ, поскольку использование КТ в этом возрасте чревато негативными эффектами больших лучевых нагрузок.

Гиперпролактинемия и гипотиреоз

Развитие синдрома гипотиреоза обусловлено стойким снижением функциональной активности ЩЖ и уменьшением действия тиреоидных гормонов на ткани мишени. Его диагностика, особенно на ранних этапах развития, достаточно сложна из-за большого разнообразия симптомов, которые могут скрываться под масками других заболеваний.

К наиболее типичным клиническим проявлениям гипотиреоза относятся отеки, сухость кожи, сонливость, мышечная слабость, адинамия, зябкость, запоры, ухудшение памяти.

Сегодня патология ЩЖ является важной медико-социальной проблемой в связи с недостатком йода в питании населения и большой распространенностью йододефицитных заболеваний. Известно, что йод – это важнейший субстрат для синтеза тиреоидных гормонов, поэтому его дефицит, снижая функциональную активность ЩЖ, способствует компенсаторному формированию зоба. Поскольку множество антропогенных факторов окружающей среды активно блокируют функцию ЩЖ и тем самым оказывают зобогенный эффект, ухудшение экологической обстановки является дополнительным фактором развития йододефицитного состояния.

Развитию гипотиреоза способствует аутоиммунный тиреоидит, который в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний ЩЖ. Аутоиммунные заболевания ЩЖ обусловлены частичным дефектом антигенспецифической иммуносупрессии в сочетании с неспецифическим влиянием на иммунную систему факторов окружающей среды, таких как стресс, облучение, травма, курение и др.

Дефект иммунокомпетентных клеток (Т-супрессоров) приводит к срыву естественной толерантности и аутоагрессии

к собственным антигенам, что сопровождается образованием аутоантител и инфльтрацией ЩЖ лимфоцитами и плазматическими клетками. Для подтверждения диагноза аутоиммунного тиреоидита используют определение антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе.

В последнее время отмечается значительное увеличение количества больных с нетоксическим зобом, что обусловлено различными факторами.

К этим факторам относится снижение качества питания населения и изменение структуры питания за счет уменьшения употребления йодосодержащих продуктов. Большое значение имеет несовершенство системы профилактики зоба и йододефицитных состояний. В ряде регионов нашей страны ситуация усугубляется за счет объединенного действия указанных факторов и радиации. Кроме того, в зонах зобной эндемии увеличивается число оперативных вмешательств по поводу рака ЩЖ и узловых форм зоба, что может привести к гипотиреозу.

Гипофункция ЩЖ у женщин нередко сопровождается нарушением менструального цикла и может привести к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода [15].

Первичный гипотиреоз является частой причиной вторичной гиперпролактинемии, поскольку снижение уровня тиреоидных гормонов в крови вызывает гиперпродукцию тиротрипона, за счет чего повышается секреция ТТГ. Так как избыточная продукция ПРЛ может быть причиной нарушений фертильности, ее сочетание с гипотиреозом усугубляет неблагоприятное состояние репродуктивного здоровья женщин. С учетом этого важной задачей акушеров-гинекологов является обнаружение нарушений функционального состояния ЩЖ и его возможной связи с гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста еще на этапе планирования беременности.

Клиническая симптоматика начальной стадии первичного гипотиреоза у молодых женщин имеет некоторое сходство с проявлениями гиперпролактинемического гипогонадизма. Наряду с менструальными нарушениями при этих патологических состояниях могут наблюдаться лакторей, брадикардия, гипотония, избыточная масса тела и другие симптомы. Восстановление репродуктивной функции у женщин на фоне приема тиреоидных препаратов ранее рассматривалось как подтверждение диагноза первичного гипотиреоза. Однако установлено, что указанные препараты оказывают положительный эффект и у эутиреоидных женщин с гиперпролактинемической ановуляцией.

При первичном гипотиреозе формирование выраженной симптоматики гиперпролактинемии, в частности развитие синдрома лакторей-аменорей, возможно при достаточно умеренном повышении уровня ПРЛ в крови. Это объясняют тем, что в условиях дефицита тиреоидных гормонов повышается чувствительность периферических тканей даже к незначительной гиперпролактинемии [4]. Другое объяснение состоит в том, что на фоне гипотиреоза в гипоталамусе нарушается обмен биогенных аминов, что приводит к изменению цикличности выделения гонадотропинов.

Существуют бесспорные доказательства того, что усиление секреции ПРЛ происходит во всех случаях, когда наблюдается увеличение продукции тиротрипона – после струмэктомии, при недостаточности йода в районах зобной эндемии, при спонтанном гипотиреозе, при дефиците тиреоидных гормонов вследствие их фармакологической блокады. Однако известно, что не у всех больных с первичным гипотиреозом обнаруживается высокая концентрация ПРЛ в крови [15].

Эти наблюдения, а также отсутствие четкой корреляционной связи между содержанием в крови тиреоидных гормонов и уровнем ПРЛ ставят под сомнение факт существования простой связи между гиперпродукцией тиротрипона и гиперпродукцией ПРЛ у больных с гипотиреозом и указывают на возможность участия других факторов, способствующих развитию гиперпролактинемии.

Вопрос о том, является ли достижение эутиреоидного состояния с помощью тиреоидных препаратов единственным способом лечения гиперпролактинемического синдрома и больных с первичным гипотиреозом или у таких больных имеется необходимость в дополнительном назначении средств, подавляющих секрецию ПРЛ, окончательно не решен. По мнению многих исследователей, адекватное восполнение дефицита тиреоидных гормонов у больных с гипотиреозом приводит к регрессу гиперпролактинемического симптомокомплекса, что проявляется прекращением лакторей, нормализацией менструального цикла и восстановлением фертильности [4]. Однако имеются сообщения, что лечение только тиреоидными гормонами в ряде случаев не приводит к нормализации уровня ПРЛ в крови. Существует мнение, что сохранение гиперпролактинемии, лакторей и ановуляции у больных с первичным гипотиреозом на фоне заместительной терапии тиреоидными препаратами следует рассматривать в качестве косвенного признака наличия у них пролактинсекретирующей аденомы гипофиза, что может служить показанием к дополнительному назначению препаратов, подавляющих секрецию ПРЛ [15].

Сочетание первичного гипотиреоза с лакторей-аменорей известно в литературе под названием синдрома Ван Вика-Росса-Геннеса [16]. Обособление данного клинического симптомокомплекса основано на представлении о связи гиперпролактинемии, индуцированной первичным гипотиреозом, с нарушениями в половой сфере, которые являются доминирующими. В литературе описан также послеродовой вариант данного синдрома (синдром Росса-Геннеса), когда патологическая лакторей, вызванная скрыто протекающим гипотиреозом, усиливается за счет физиологической послеродовой лакторей. При этом беременность и роды приводят к манифестации гипотиреоза, а также могут маскировать истинную природу заболевания, затрудняя его диагностику.

Одним из проявлений ювенильного гипотиреоза обычно является задержка как соматического, так и полового развития. Однако в литературе описан необычный симптомокомплекс, наблюдаемый у девочек с декомпенсированным первичным гипотиреозом, когда обнаруживаются макромастия, лакторей, преждевременное менархе и метроррагии (синдром Ван Вика-Грамаха) [17]. В патогенезе этого синдрома ведущая роль отводится гиперпролактинемии, которая развивается в условиях стимуляции тиротрипона, а также, возможно, за счет нарушения дофаминергической регуляции выработки ПРЛ. У трех девочек, описанных Ван Вика-Грамахом, была выявлена аденома гипофиза, при этом лечение тиреоидными гормонами привело к уменьшению размеров гипофиза, а также к регрессу признаков преждевременного полового развития и прекращению лакторей. Определение уровня гонадотропинов не выявило существенных отклонений от возрастной нормы. Однако авторами высказано предположение о повышении чувствительности гонад к препубертатным уровням ЛГ и ФСГ под действием повышенного содержания в крови ПРЛ. Данное предположение было в дальнейшем подтверждено О.В. Безлепкиной и др. [17]. По результатам катamnестического

наблюдения за больными с данным синдромом авторами отмечено, что на фоне адекватной заместительной терапии тиреоидными препаратами наряду с клинико-лабораторной компенсацией гипотиреоза исчезли все проявления преждевременного полового развития.

Гиперпролактинемия и поликистоз яичников

Более семи десятилетий в литературе широко обсуждаются различные аспекты заболевания, которое в настоящее время общепринято обозначать как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Этот синдром занимает лидирующее положение среди причин женского эндокринного бесплодия, что определяет его социальную значимость.

В многочисленных исследованиях, посвященных СПКЯ, большое внимание уделяется гиперпролактинемии, что вполне объяснимо с учетом вышеизложенных данных о влиянии гиперпролактинемии на женскую репродуктивную систему. Как отмечено, избыточная продукция ПРЛ приводит к хронической ановуляции, которая рассматривается в качестве основного патогенетического фактора формирования СПКЯ. В этой связи логично представление о существовании в структуре СПКЯ вторичных форм патологии, обусловленных гиперпролактинемией. В то же время известно, что хроническая ановуляция как патогенетическая основа СПКЯ обусловлена гиперпродукцией андрогенов с последующим их превращением в эстрогены [2]. Поскольку, как отмечалось выше, эстрогены относятся к числу биологически активных стимуляторов ПРЛ, их избыточная продукция является самостоятельной причиной гиперпролактинемии. Существует мнение, что патогенез гиперпролактинемии при СПКЯ объясняется преимущественным избытком эстрогена, при этом не наблюдается изменений дофаминергического контроля выделения ПРЛ [18].

Таким образом, в условиях гиперэстрогении, наблюдаемой у больных с СПКЯ, возможно развитие гиперпролактинемии, которая является вторичной по отношению к нарушению стероидогенеза в яичниках. Изложенные данные представлены Е.М. Виляевой как представление о том, «...что у части больных с синдромом поликистозных яичников гиперпролактинемия относится к числу основных факторов патогенеза, тогда как у других это лишь следствие основного заболевания» [19]. Однако, как показывает анализ многочисленных литературных источников, данная концепция практически не реализована, поскольку общепринятой является оценка пролактинсекретирующей функции гипофиза при СПКЯ как единой нозологической формы патологии. Именно таким подходом, определяющим наличие в обследованной группе различных вариантов эндокринной патологии, можно объяснить представленные в литературе существенные различия в показателях, которые характеризуют частоту встречаемости гиперпролактинемии у больных с СПКЯ – от 7% до 65% [6, 8, 9].

Общеизвестно, что СПКЯ, патогенетически связанный с гиперандрогенией и хронической ановуляцией, наблюдается при различных эндокринных заболеваниях. Иными словами, СПКЯ объединяет гетерогенную группу патологических состояний, протекающих с гирсутизмом, менструальными и репродуктивными нарушениями. С учетом того что гиперпролактинемия по генезу также представляет собой чрезвычайно гетерогенное состояние, можно считать, что повышенный уровень ПРЛ в крови – это еще один признак, который объединяет эндокринопатии, сопровождающиеся СПКЯ.

Новая трактовка понятия СПКЯ и определение критериев диагностики этого заболевания разработаны в Национальном институте здоровья США в 1990 г. [20]. Согласно этим представлениям термином «синдром поликистозных яичников» обозначается лишь первичная форма патологии, а вторичный СПКЯ рассматривается в рамках тех заболеваний, симптомом которых он является. К диагностическим критериям СПКЯ рекомендовано относить клинические и биохимические признаки гиперандрогении и овариальной дисфункции.

При этом морфологическое подтверждение поликистозного перерождения яичников с помощью УЗИ, как необходимое условие для постановки диагноза, было отвергнуто. Диагноз СПКЯ правомочен только после исключения самостоятельных эндокринных заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией и хронической ановуляцией.

К эндокринопатиям, которые согласно рекомендациям Национального института здоровья США необходимо исключить для подтверждения диагноза первичного СПКЯ, относятся и гиперпролактинемия. Практическое значение выделения в структуре эндокринопатий СПКЯ такого варианта, в развитии которого доминирующая роль принадлежит гиперпролактинемии, не вызывает сомнений, поскольку именно такой подход может обеспечить адекватное, патогенетически обоснованное лечение.

Однако до настоящего времени общепринято считать, что показанием для использования у больных СПКЯ препаратов, подавляющих продукцию ПРЛ, является лишь установление факта повышения этого гормона в крови [6, 8, 9]. Данный подход свидетельствует о том, что патогенетические механизмы, лежащие в основе гиперпролактинемии у больных СПКЯ, не учитываются, что препятствует адекватному решению вопросов лечебной тактики.

Гиперпролактинемический гипогонадизм, сопровождающийся развитием в яичниках поликистозных изменений, в зарубежной литературе относится к заболеваниям, имитирующим СПКЯ [2]. По мнению Д.Е. Шилина и Г.А. Мельниченко, микропролактиному с вторичным СПКЯ следует рассматривать как атипичный случай первичного гиперпролактинемического гипогонадизма, стимулирующий гиперпролактинемический вариант синдрома Штейна-Левенталя (СШЛ) [21]. Эти образные выражения отражают существование больших диагностических трудностей, когда речь идет о сочетании гиперпролактинемии и СПКЯ. Необходимость преодоления этих трудностей не вызывает сомнений, поскольку при первичном СПКЯ, когда гиперпролактинемия носит вторичный характер, назначение бромкриптина не является патогенетически обоснованным и, как показали наблюдения Г.Н. Мельниченко, оказывается неэффективным даже при нормализации уровня ПРЛ [22]. Вероятность встречи практического врача с гиперпролактинемическим бесплодием у женщин, имеющих клиническую картину персистирующей галактореи-менструальной дисфункции в сочетании с гиперандрогенией достаточно высока. Так, по результатам многолетних исследований, такое состояние встречается у каждой пятой больной с первичным гиперпролактинемическим гипогонадизмом [22] и у каждой второй больной с синдромом гиперандрогении [23].

Анализируя представленные в литературе данные, можно отметить единичные сообщения, посвященные вопросам диагностики вторичной формы СПКЯ, обусловленной гиперпролактинемией. По данным О.А. Атанязовой и соавт., для больных с сочетанием СПКЯ

и гиперпролактинемии в отличие от больных с первичной формой СПКЯ характерны вторичная олигоменорея, лакторея и нейро-эндокринно-обменные изменения, а при первичном СПКЯ наблюдаются более высокие уровни ЛГ и тестостерона в крови [24]. Незначительная эффективность хирургического лечения, по мнению авторов, подтверждает предположение о вторичном характере изменений в яичниках, наблюдаемых при гиперпролактинемии. Е. Fluckiger и соавт. [25] наиболее существенным считают то, что у лиц с классическим синдромом галактореи-аменореи преобладают надпочечниковые Δ^5 -андрогены (дегидроэпиандростеронсульфат), в то время как при синдроме склерокистозных яичников с галактореей – яичниковые Δ^4 -андрогены (андростендион). Как считают авторы, проведению дифференциального диагноза между СПКЯ, протекающего с гиперпролактинемией, и истинным синдромом персистирующей галактореи-аменореи способствует сопоставление концентрации ПРЛ и ЛГ, поскольку для лиц с СШЛ характерен резко увеличенный уровень ЛГ при умеренной гиперпролактинемии.

Изучение особенностей секреции ПРЛ у больных с синдромом гиперандрогенной дисфункции яичников, проведенное Т.И. Тудосе, показало, что повышение уровня ПРЛ не является специфическим симптомом данного синдрома и не зависит от секреции ЛГ и ФСГ [26]. Установлено также, что клиновидная резекция яичников, приводящая к снижению уровня андрогенов у данной категории больных, не оказывает существенного влияния и на секрецию ПРЛ. Обращено внимание и на оценку тиреоидной функции у больных с синдромом гиперандрогенной дисфункции яичников, снижение которой может вызывать развитие гиперпролактинемии. Для диагностики скрытых форм гипотиреоза рекомендован тест с тиролиберинем, предусматривающий оценку динамики тиреотропного гормона и ПРЛ. По мнению автора, в некоторых случаях целесообразно провести пробное лечение тиреоидными препаратами, которое приводит к уменьшению размеров яичников, восстановлению овуляции и позволяет избежать клиновидной резекции яичников.

И.И. Дедов и Г.А. Мельниченко отнесли СШЛ к числу заболеваний, которые у пациентов с первичной гиперпролактинемией диагностируются ошибочно [4]. Как отмечено авторами, на мысль об этом синдроме наводит наличие у больных гипертрихоза, аменореи и избыточной массы тела.

По результатам проведенных нами исследований [27], посвященных изучению клинико-гормональных особенностей СПГГ в структуре эндокринопатий, сопровождающихся СПКЯ, также установлено, что этот синдром имеет наибольшее клиническое сходство с первичным СПКЯ или СШЛ. Это сходство определяется отсутствием у всех больных с указанными синдромами клинических проявлений гиперкортицизма, а также триады признаков соединительнотканной дисплазии и других малых аномалий развития, имеющих множественный характер, то есть клинических маркеров генетически детерминированной патологии.

По результатам статистического анализа определены диагностические признаки СПГГ и СШЛ в сравнении с другими вариантами эндокринопатий с СПКЯ, представленными суммарно. Среди них выделены те, которые для этих синдромов являются общими: нередко выраженный гирсутизм, отсутствие гипертрофии клитора и гипоплазии молочных желез, а также такие антропометрические показатели, как средний рост, избыточная масса тела (предожирение), телосложение по женскому типу.

Выделены также признаки, которые, по данным статистических исследований, подтверждают диагноз СПГГ, не являясь диагностическими признаками СШЛ. К ним отнесены вторичная аменорея, самопроизвольные аборт, галакторея, отсутствие гирсутизма, гипоплазия матки, а также ряд гормональных показателей: значительно повышенный (в 2-3 раза превышающий верхнюю границу нормы) уровень ПРЛ в крови, нормальное содержание в крови тестостерона, эстрадиола, прогестерона и 17- α -гидроксипрогестерона.

Литература

- Дедов И.И. Синдром гиперпролактинемии: диагностика и лечение [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романова // Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы: материалы Российской науч.-практ. конф., Москва, 2001 г. – М., 2001.
- Репродуктивная эндокринология [Текст] / под ред. С.С.К. Иена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – Т. 2. – 450 с.
- Губина Е.В. Феномен макропролактинемии [Текст] / Е.В. Губина, А.А. Шпилов // Пробл. эндокринологии. – 2008. – № 1. – С. 20-23.
- Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) [Текст] / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицина, 1985. – 256 с.
- Берестовой А.А. Достинекс в гинекологии: теория и практика [Текст] / А.А. Берестовой // Здоровье женщины. – 2007. – № 1 (29). – С. 151-159.
- Сметник В.П. Неоперативная гинекология [Текст]: руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Мед. информ. агентство, 1997. – 592 с.
- Chiari Y. Klinik der Gebursthilfe und Gyn'kologie [Text] / Y. Chiari, K. Brown, Y. Sp'zh. – Erlangen, 1855.
- Венуковская И.Б. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения [Текст] / И.Б. Венуковская, О.А. Ефименко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 3 (15). – С. 71-76.
- Гилязудинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве [Текст] / И.А. Гилязудинов, З.Ш. Гилязудинова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
- Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией [Текст] / Г.А. Мельниченко, Е.И. Марова, Т.И. Романова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 3. – С. 18-22.
- Строев Ю.И. Эндокринология подростков [Текст] / Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2004. – 376 с.
- Цветкова Н.И. Патологическая гиперпролактинемия у детей и подростков: акушерские, перинатальные, неврологические и соматические факторы риска [Текст] / Н.И. Цветкова, Д.Е. Шилин // Актуальные проблемы современной эндокринологии: материалы VI Всероссийской конф. эндокринологов, Санкт-Петербург, 1-5 июня, 2001 г. – СПб., 2001. – С. 651.
- Баранов А.А. Ребенко. Проблемы экологии и здоровья [Текст] / А.А. Баранов // Доклады научной сессии, Санкт-Петербург, 1999. – СПб., 1999. – С. 20-26.
- Шилин Д.Е. Синдром гиперпролактинемии с поглядом эндокринолога-педиатра [Текст] / Д.Е. Шилин // Клиническая эндокринология та эндокринна хірургія. – 2004. – № 2 (7). – С. 72-79.
- Гипотиреоз и гиперпролактинемия [Текст] / Н.Н. Ткаченко, В.В. Потин, С.В. Бескровный, Л.Г. Носова // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 10. – С. 40-43.
- Олейник В.А. Гиперпролактинемия и гипотиреоз (синдром Ван-Вика-Росса-Теннеса) [Текст] / В.А. Олейник, Е.В. Епштейн, Е.В. Савран // Пробл. эндокринологии. – 1996. – № 1. – С. 40-43.
- Безлепкина О.Б. Синдром Van-Wyk-Grambach у детей (обзор литературы с описанием случаев) [Текст] / О.Б. Безлепкина, Т.В. Семичева, К.С. Яровая // Пробл. эндокринологии. – 1994. – № 1, С. 35-38.
- Del Pozo E. Prolactin and cyclicity in polycystic ovary syndrome [Text] / E. del Pozo, P. Falaschi // Advances in prolactin / Eds. L'Hermite [et al.]. – Sydney, 1980. – P. 252-259.
- Руководство по эндокринной гинекологии [Текст] / под ред. Е.М. Викаевой. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 768 с.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [Text] // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41-47.
- Шилин Д.Е. Трудности диагностики и лечения бесплодия, вызванного сочетанием микропролактиномы с поликистозом яичников [Текст] / Д.Е. Шилин, Г.А. Мельниченко // Пробл. эндокринологии. – 1992. – Т. 38, № 6. – С. 21-26.
- Мельниченко Г.А. Гиперпролактинемический гипогонадизм (классификация, клиника, лечение): дис. ...докт. мед. наук / Мельниченко Г.А. – М., 1990.
- Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении у женщин с различными формами нарушений репродуктивной системы: дис. ...канд. мед. наук / Шилин Д.Е. – М., 1990.
- Атанязова О. А. Синдром поликистозных яичников и гиперпролактинемия [Текст] / О.А. Атанязова, В.Г. Орлова, Л.И. Афонина // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 3. – С. 18-21.
- Fluckiger E. Prolactin: physiology, pharmacology and findings [Text] / E. Fluckiger, E. del Pozo, K. von Werder. – Berlin, 1982. – Vol. 23. – 224 p.
- Тодосе Т.И. Особенности секреции пролактина у больных с синдромом гиперандрогенной дисфункции яичников [Текст]: дис. ...канд. мед. наук / Тудосе Т.И. – М., 1985. – 173 с.
- Диференційна діагностика і лікування синдрому первинного гіперпролактинемічного гіпогонадизму у структурі ендокринопатій, що супроводжуються полікістозом яєчників [Текст]: метод. рекомендації / М-во охорони здоров'я України, Укр. центр наук. мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, Харківська мед. академія післядипломної освіти; [авт. С.С. Попова, О.Я. Гречанина, Л.Г. Полозова]. – К., 2007. – 20 с.