

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

Хижняк О. О.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции пролактина (ПРЛ). Гиперпролактинемия (ГП) является одной из частых причин нарушения менструальной функции и сопутствующего ей бесплодия. Тем не менее, довольно часто неправильная интерпретация результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования приводит к диагностическим ошибкам, а неадекватная терапия — к формированию ложного и предвзятого отношения к применяемым лекарственным препаратам.

Пролактин был получен в 1928 году из экстрактов гипофизов коров как гипофизарный гормон, стимулирующий лактацию. Из гипофиза человека ПРЛ был выделен лишь в 70-е годы двадцатого столетия после изобретения радиоиммунологического метода. Длительное время этот гормон считали идентичным соматотропному гормону гипофиза (СТГ) ввиду схожести структурного строения их молекул. В некоторых лактотрофах гипофиза одновременно осуществляется синтез обоих гормонов. Существует гипотеза, что около 300 миллионов лет тому назад ген ПРЛ произошел от общего гена-предшественника трех гормонов: ПРЛ, СТГ и плацентарного лактогена. Для ПРЛ найден лишь один ген. Вместе с тем известны изоформы, происхождение которых связа-

но с самыми различными посттрансляционными модификациями полипептидной цепи преобладающей формы с молекулярной массой 23 кД. Известны пять изоформ ПРЛ: мономерная (основная) (85 % от общего ПРЛ), «little», обладающая высокой способностью связываться с рецепторами и высокой биологической активностью, «big» (10–15 % от общего ПРЛ), «big-big» (макропролактин) и гликозилированная форма (15 % от общего ПРЛ). Гликозилирование приводит к значительному снижению биологической активности гормона (на 20–24 % по сравнению с негликозилированной изоформой). Гликозилированный ПРЛ обладает более высокой лактогенной активностью, пониженной иммунореактивностью и составляет 40–50 % от основной формы. Молекулярный полиморфизм ПРЛ позволяет объяснить наличие симптомов ГП без повышения его уровня в крови. Сохранность репродуктивной функции у некоторых женщин с ГП обусловлена способностью циркулирующих малоактивных форм гормона («big», «big-big») перестраиваться в иммунологически высокоактивные («little»).

Факторы регуляции секреции ПРЛ представлены на рис. 1.

Основная физиологическая роль ПРЛ заключается в стимуляции развития молочных желез и секреции молока, роста сальных желез и внутренних органов. У женщин ПРЛ также стимулирует секреторную

активность желтого тела и регулирует жировой обмен. У мужчин ПРЛ влияет на периферические эффекты половых стероидов и репродуктивную функцию в целом.

Современная нейроэндокринология рассматривается ПРЛ не только как гормон «беременности и лактации». Сейчас известно, что ПРЛ синтезируется не только в гипофизе, но и в молочной железе, в околоплодных оболочках, жировой ткани, а также в лимфоцитах, где может играть роль аутокринного стимулятора пролиферации Т-лимфоцитов, поскольку у них есть рецепторы для ПРЛ. В частности, ПРЛ необходим для активации интерлейкина-2 лимфоцитов, он активирует синовиальные фибробласты суставов и способствует, таким образом, развитию ревматоидного артрита. Это позволяет предположить его участие во многих системных процессах, в том числе и иммунопатологических. Известны метаболические эффекты ПРЛ на ткань молочной железы, которые проявляются в стимуляции липогенеза и поглощения глюкозы. Учитывая эти свойства, можно предположить и то, что ПРЛ оказывает системное влияние на углеводный и жировой обмен.

Гиперпролактинемия — состояние, характеризующееся повышенным уровнем ПРЛ в сыворотке крови. Частота всех форм ГП варьирует от 0,15 до 1,6 % среди взрослой популяции, причем до 80 % случаев заболевания диагностируются у женщин в возрасте 25–40 лет. Выделяют ГП физиологическую (при беременности, лактации, у новорожденных) и патологическую (синдром гиперпролактинемии (СГП)). В соответствии с классификацией по этиологическому принципу к СГП относится гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ), представляющий собой самостоятельное нейроэндокринное заболевание, а также вторичные формы ГП, развивающиеся на фоне других эндокринных и соматических заболеваний.

Согласно классификации ГП по И. И. Дедову и соавт. (2001) выделяют:

— гиперпролактинемический гипогонадизм (пролактиномы, идиопатическая гиперпролактинемия);

— ГП в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями (гормонально-активные и неактивные аденомы гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, системные заболевания с поражением гипо-

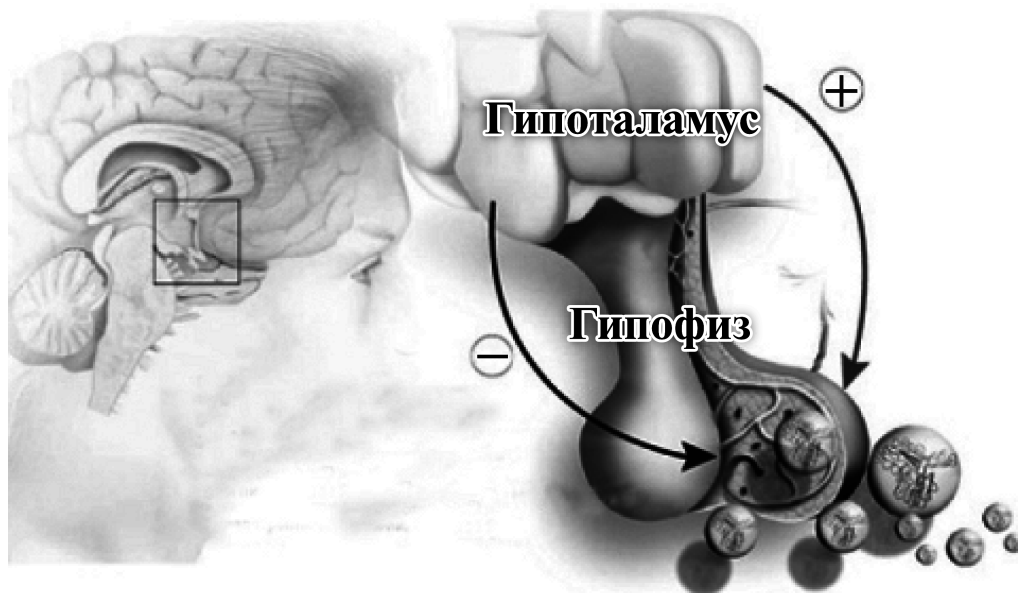


Рис. 1. Регуляция секреции пролактина.

Ингибиторы (–) секреции ПРЛ: дофамин, соматостатин, гамма-аминомасляная кислота, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гонадотропин-связывающий белок. *Стимуляторы* (+) секреции ПРЛ: тиреотропин-рилизинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, гонадотропин-рилизинг-гормон, вазоинтестинальный пептин, опиаты, ацетилхолин, бомбензин, ангиотензин II, гипоталамус, гипофиз.

таламо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, туберкулез и др.), патология сосудов головного мозга, лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия, лимфоцитарный гипопизит);

— симптоматическая ГП: поражение периферических эндокринных желез — первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников; медикаментозная (фармакологическая), алкогольная, нервно-рефлекторная, психогенная, профессиональных спортсменов, на фоне почечной или печеночной недостаточности.

Под фармакологической ГП понимают ГП, возникающую при приеме блокаторов дофаминовых рецепторов (фенотиазид, бутерофенон, тиоксантен, бензамид, домперидон); препаратов, истощающих запасы дофамина (α -метилдофа, резерпин); стимуляторов лактотрофов (гормональные контрацептивы, наркотические препараты, антагонисты кальция, антагонисты H_2 -дофаминовых рецепторов, трициклические антидепрессанты).

Наиболее частыми причинами патологической ГП являются аденомы гипофиза, секретирующие пролактин (до 50 % случаев), и идиопатическая ГП — форма заболевания, характеризующаяся стойко повышенным уровнем ПРЛ, отсутствием аномалий турецкого седла и параселлярной области, а также других заболеваний и состояний, влияющих на секрецию ПРЛ (до 30 % случаев). У мужчин заболевание чаще бывает обусловленным макроаденомой гипофиза (до 80 %), у женщин — микроаденомой (до 60 %).

Бессимптомная ГП обусловлена, как правило, преобладанием в крови биологически неактивного ПРЛ («big-big» изоформа), т. е. феноменом макропролактинемии. Макропролактин представляет собой комплекс иммуноглобулина G с мономерным ПРЛ с молекулярной массой 23 кДа. Феномен макропролактинемии встречается у 10 — 46 % больных с ГП. Макропролактин выводится из крови медленнее, чем мономерный ПРЛ, и поэтому может накапливаться в ней в большом количестве.

Пациентам с макропролактинемией часто необоснованно проводятся многочислен-

ные исследования, в том числе дорогостоящие, для исключения какой-либо известной причины ГП.

Гиперпролактинемический гипогонадизм — симптомокомплекс, обусловленный хронической гиперпродукцией ПРЛ, включающий гипогонадизм различной степени и патологическое отделяемое из грудных желез (факультативный признак). Частота ГГ составляет около 0,5 % у женщин и 0,07 % — у мужчин. Клиническая картина ГГ обусловлена неврологической симптоматикой при наличии объемного процесса с селлярной или супраселлярной области, нарушениями репродуктивной функции, психоэмоциональными расстройствами и патологией обмена веществ (липидного и углеводного обмена, метаболизма костной ткани). Нарушения репродуктивной функции включают в себя первичную или вторичную аменорею, опсоменорею, олигоменорею, ановуляцию, укорочение лютеиновой фазы, бесплодие, гипоплазию матки (при гинекологическом осмотре), галакторею различной степени выраженности, инволютивные изменения молочных желез, фиброзно-кистозную мастопатию у женщин, снижение либидо и потенции, гинекомастию у мужчин. Терапевты нередко пренебрегают осмотром молочных желез у мужчин, а что касается женщин, предпочитают перекладывать эту работу на гинеколога. Как показали Friedman и Goldfein, у здоровых, регулярно менструирующих женщин, никогда не беременных, грудные железы не секретируют, но у 25 % здоровых женщин, имевших в прошлом беременность, такая секреция существует. В этих случаях секреция молочных желез может и не быть клинически значимой. Таким образом, под галактореей следует понимать неадекватную продукцию молока.

На фоне ГП могут возникать некоторые психоэмоциональные расстройства, такие как склонность к депрессивным и психовегетативным реакциям, низкая толерантность к изменениям и аутизация, психосоциальная дезадаптация и эмоциональная лабильность. Гиперпролактинемия, ведущая к гипоестрогении, способствует изменениям в липидном контенте, аналогичным на-

рушениям у здоровых женщин в менопаузе, а именно гиперхолестеринемии, повышению концентрации липопротеинов низкой и очень низкой плотности с одновременным снижением концентрации липопротеинов высокой плотности. Повышение атерогенного потенциала плазмы крови увеличивает риск развития ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Длительная ГП приводит к снижению минеральной плотности костной ткани с развитием остеопении и остеопороза. Ежегодные потери минеральной плотности костной ткани могут составлять до 3,8% (у здорового человека 0,3–0,5% в год).

По данным Г. А. Герасимова (1990), частота встречаемости ГП у мужчин с эректильной дисфункцией составляет до 20%, при бесплодии — до 30%. Вследствие поздней диагностики аденом гипофиза у мужчин на стадии зрительных нарушений, субъективного характера жалоб, связанных с интимной сферой жизни больного, своевременное выявление пациентов с такого рода нарушениями является одной из актуальных проблем, как для эндокринологов, так и для врачей других специальностей (андрологов, сексопатологов), к которым обращаются мужчины с СГП.

Гиперпролактинемия может встречаться в структуре редких генетических синдромов. К ним относится синдром Ван Вика-Грумбах — преждевременное половое развитие на фоне декомпенсированного ювенильного первичного гипотиреоза. Основными клиническими проявлениями синдрома являются: макромастия, галакторея, преждевременное менархе и меноррагии, взрослые размеры матки, кистозно-измененные яичники, отсутствие оволосения лобка, гипотиреоз, увеличение турецкого седла, задержка дифференцировки костного скелета. Достижение компенсации гипотиреоза на фоне заместительной терапии L-тироксином приводит к регрессии признаков преждевременного полового развития, прекращению лакторей и уменьшению размеров гипофиза.

Синдром Ван Вика-Росса-Геннеса — лакторея, аменорея и другие нарушениями менструального цикла у женщин детородного

возраста с тяжелым декомпенсированным гипотиреозом. Неполные формы синдрома обусловлены транзиторной ГП и проявляются отдельными симптомами: галактореей либо галактореей в сочетании с гипоменструальным синдромом, дисфункциональными маточными кровотечениями, а также бесплодием. На УЗИ выявляется поликистоз яичников.

Синдром Ахумады-Аргонса-дел Кастилло — триада эндокринных симптомов, обычно вызванных генетически обусловленным аденоматозом или опухолью гипофиза: аменорея, галакторея, уменьшение количества гонадотропина в моче. Наблюдается у молодых небеременных и нерожавших женщин.

Синдром Киари-Фромеля — атрофия полового аппарата в послеродовом периоде: атрофия матки, затянувшаяся лактация, аменорея, боли в области крестца с иррадиацией в ноги, головная боль, часто депрессивное состояние и плохой сон. Иногда обнаруживается аденома гипофиза с явлениями акромегалии или без них.

Синдром Олбрайта-Форбса — персистирующая галакторея-аменорея у женщин с опухолями гипоталамо-гипофизарной области.

Синдром Цондека — сочетание галакторей с тиреотоксикозом.

Синдром О'Коннелли — галакторея у мужчин.

Однако современные клинические наблюдения демонстрируют искусственность подобного разделения на синдромы. Нередко заболевание, начавшееся как синдром Ахумады-Аргонса-дел Кастилло, затем, после кратковременной ремиссии с восстановлением фертильности, трансформируется в синдром Киари-Фромеля или Олбрайта-Форбса.

Учитывая суточные колебания уровня ПРЛ, забор крови для его определения рекомендуется проводить в 9–11 ч утра, так как в более ранние часы может сохраняться обусловленный сном повышенный уровень гормона. Такие факторы, как стресс, вызванный венопункцией, обильный прием легкоусвояемых углеводов или же, наоборот, чрезмерно длительное голодание, могут искажать показатели ПРЛ при его содержа-

нии в плазме, близком к верхней границе референтных значений.

У менструирующих женщин оценку полученных результатов следует проводить с учетом фазы менструального цикла. Определение ПРЛ показано проводить в первую фазу менструального цикла. У менструирующих женщин нормальные значения составляют 130–540 мкЕД/мл (или до 25 нг/мл), у женщин в менопаузе — 107–290 мкЕД/мл. Нормальные величины у мужчин — 80–265 мкЕД/мл (или до 20 нг/мл). Следует отметить, что при использовании различных методов и наборов реактивов нормы уровня ПРЛ могут отличаться. Мельниченко Г. А. и соавт. (2003) считают критерием ГП уровень ПРЛ более 500 мкЕД/мл у женщин и более 400 мкЕД/мл у мужчин, полученные в нескольких образцах крови. Необходимо помнить о том, что определяемый с помощью стандартных иммуноферментных наборов ПРЛ сыворотки крови является молекулярно гетерогенным. Одной из причин гетерогенности может быть молекулярный полиморфизм, что, с точки зрения клинической значимости проблемы, требует четкого определения тех ситуаций, когда пациенту следует рекомендовать дополнительное исследование макропролактина. Мы придерживаемся позиции, что проводить исследование на макропролактин целесообразно лишь при наличии диссоциации между лабораторными результатами и клинической картиной заболевания. О макропролактинемии можно говорить в том случае, когда содержание макропролактина составляет 60 % от общего количества ПРЛ. Наиболее простым и действенным способом избежать диагностических ошибок при «случайном» выявлении ГП является повторное определение его уровня в крови при устранении воздействия возможных физиологических стимуляторов секреции ПРЛ (стресс, прием богатой белками пищи, физические нагрузки).

Возможно и ложноотрицательное определение ПРЛ (НООК-эффект), ведущее к гиподиагностике ГП. Этот эффект встречается при высоком уровне ПРЛ, когда используется набор реагентов, основанный на «сэндвич»-принципе анализа, существует обратная зависимость величины оптической

плотности от уровня ПРЛ. При использовании современных тест-систем, основанных на иммуноферментном анализе, НООК-эффект не обнаруживается вплоть до уровня ПРЛ 100000 мкЕД/мл. О данном феномене необходимо думать при больших опухолях и выраженной клинической симптоматике ГП на фоне нормопролактинемии.

Для выявления этиологии ГП ранее широко использовались функциональные пробы с метоклопрамидом, тиролиберином и комбинированная проба с инсулином, тиролиберином и гонадолиберином. Однако многолетний клинический опыт показал, что их результаты нельзя считать специфичными и постоянными.

Топическую диагностику целесообразно начинать с рентгенографии черепа в боковой проекции, которая является общедоступной и обязательной для первого этапа обследования больного с подозрением на пролактиному. Рентгенография черепа позволяет выявить прямые (известковые включения, увеличение размеров и двухконтурность дна турецкого седла) и косвенные (изменения в костях основания черепа, сосудах, полостях мозга, возникающие в связи с непосредственным влиянием и давлением растущего рядом новообразования) признаки объемного процесса в турецком седле. Современными методами для визуализации аденомы гипофиза, уточнения ее размеров, степени инвазии и взаимоотношений с параселлярными структурами являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и области гипофиза. МРТ является оптимальным методом визуализации аденомы гипофиза, особенно в сочетании с кистозным компонентом, «пустым» турецким седлом, а также в случае микроаденомы (диаметром менее 5–10 мм). КТ и МРТ позволяют точно определить степень вовлечения в процесс латероселлярных структур. Отсутствие лучевых нагрузок позволяет, при необходимости, проводить МРТ в динамике. Для правильной интерпретации полученных данных необходим тесный контакт рентгенолога с клиницистом и определенный опыт работы.

Часто структура пролактином бывает

неоднородной за счет наличия геморрагического или кистозного компонента. По данным Е. И. Маровой, кистозная дегенерация выявлялась в 33 % пролактином, геморрагический компонент — в 10 %. Неоднородность сигнала от образования на МРТ может быть связана с наличием кистозной дистрофии и геморрагического компонента, характерной для пролактином. При этом кистозный компонент дает снижение сигнала на T1-взвешенных изображениях (ви) (рис. 2) и высокий сигнал на T2-ви (рис. 3).

МРТ не позволяет выявлять кальцификацию ткани аденомы, которая встречается при пролактиномах, что подчеркивает актуальность рентгенографии черепа.

Лактотрофы обнаруживаются во всех областях аденогипофиза, однако наибольшая их концентрация определяется в задне-латеральных отделах. При экстраселлярном распространении пролактиномы чаще всего прорастают в кавернозные синусы (параселлярно) или распространяются инфраселлярно с разрушением дна турецкого седла и вовлечением пазухи основной кости.

Принимая во внимание тот факт, что подавляющее большинство пациенток с ГП различного генеза, обращающихся к эндокринологам или гинекологам, находятся

в репродуктивном возрасте, перед эндокринологами встает задача не просто медикаментозного купирования ГП, но и восстановления фертильности. При первичном ГП неопухоловой этиологии методом выбора является терапия агонистами дофамина (АД). Выделяют неселективные (бромокриптин) и селективные (хинаголид, каберголин) АД. Недостатками терапии бромокриптином являются ежедневный прием препарата и выраженность побочных эффектов в виде диспепсии и ортостатической гипотонии. В связи с выраженностью побочных эффектов около 12 % пациентов отказываются от терапии бромокриптином. Каберголин (Достинекс) и хинаголид (Норпролак) отличаются от бромокриптина пролонгированным действием (7–14 дней и 24 часа, соответственно) и лучшим профилем переносимости. Максимальный эффект терапии каберголином можно наблюдать уже после 2–4 недель лечения. Согласно результатам проведенных исследований эффективность терапии каберголином достигает 90 %. Каберголин имеет высокий уровень достижения (94 %) и нормальный исход беременностей у женщин с пролактиномами, независимо от исходного размера аденомы и реакции на терапию бромокриптином. Как показали много-

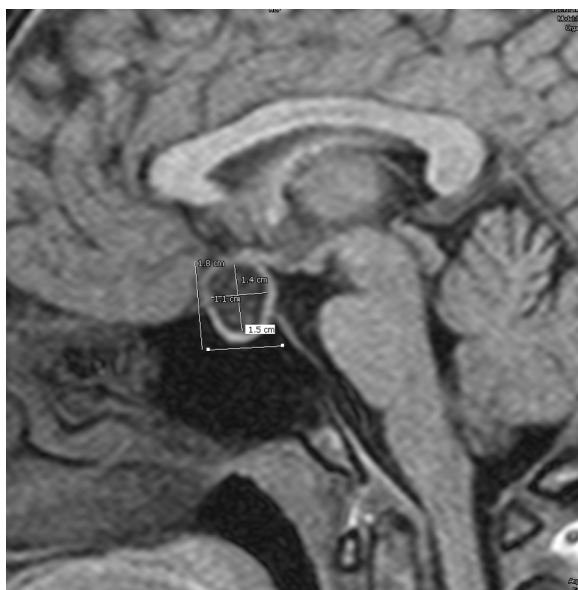


Рис. 2. T1 ви, сагиттальная. На месте гипофиза и супраселлярно визуализируется образование размерами 15 × 18 × 14 мм, производящее на T1-ви сниженный мр-сигнал. Приподнят и поджат перекрест.

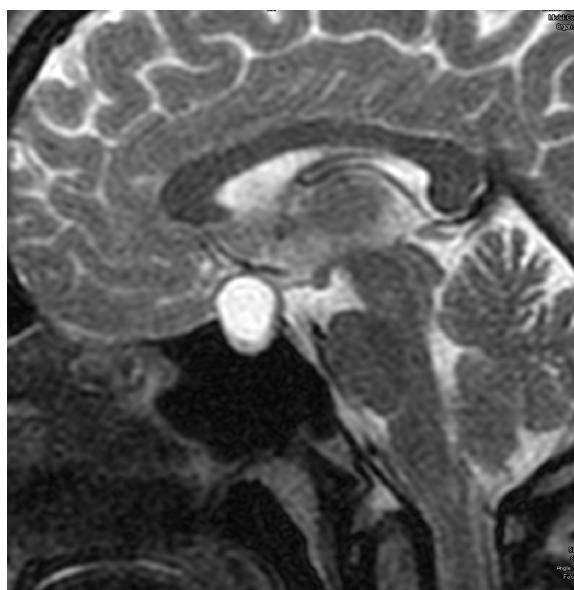


Рис. 3. T2 ви, сагиттальная. На месте гипофиза и супраселлярно визуализируется образование размерами 15 × 18 × 14 мм, производящее на T2-ви повышенный мр-сигнал.

численные работы достигекс-индуцированные беременности протекают без каких-либо специфических осложнений. Среди детей, зачатых на фоне приема каберголина, те или иные соматические или психические патологии наблюдаются не чаще, чем у детей, родившихся от спонтанных беременностей. Продолжение терапии АД в период беременности и после родов является ошибочным. У здоровых женщин в период беременности под воздействием возрастающих концентраций эстрогенов содержание ПРЛ повышается, что необходимо не только для дальнейшей дифференциации клеток молочной железы, но и для формирования иммунной системы плода. Известно также, что ПРЛ играет важную роль в синтезе сурфактанта, поэтому превентивное назначение АД на протяжении всего срока вынашивания плода у женщины с ГП может привести к развитию у ребенка респираторного дистресс-синдрома.

Терапия каберголином может заменить комбинированное лечение (оперативное вмешательство + медикаментозная терапия бромкриптином) при макропролактиномах. На фоне терапии хинаголидом нормопролактинемии удается добиться у 100 %, нормализации менструального цикла — у 86 %, отсутствия галактореи — у 80 % пациентов с ГП, резистентных к бромкриптину (Rasmussen, 2000). Агонисты дофамина не только обеспечивают достижение нормопролактинемии, но и обладают антимитотической активностью. Уменьшение размеров пролактиномы наблюдалось у 25 % па-

циентов, получавших терапию хинаголидом и у 30 %, получавших каберголин. Однако согласно рекомендациям американской организации по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (FDA), терапия хинаголидом не показана у больных с пролактиномами.

В период подбора адекватной дозы АД уровень ПРЛ необходимо определять ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — раз в 6 месяцев. При пролактиномах при отсутствии хиазмального синдрома проводится супрессивная терапия АД. При наличии хиазмального синдрома методом выбора является хирургическое лечение. При вторичных ГП проводится патогенетическая терапия основного заболевания. При феномене макропролактинемии лечение не требуется. Критериями эффективности проводимой терапии АД являются нормализация уровня ПРЛ в крови, нормализация менструального цикла, восстановление фертильности и отсутствие роста аденомы по данным КТ/МРТ.

Таким образом, информированность врачей эндокринологов, гинекологов и других специалистов о разнообразии и многогранности клинической симптоматики ГП позволяет своевременно диагностировать это патологическое состояние. Индивидуальный подход к лечению ГП с учетом этиологических и патогенетических аспектов гарантирует достижение положительных результатов терапии, улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Марова, Е. И.* Нейроэндокринология [Текст]. — Ярославль, 1999. — 506 с.
2. *Дедов, И. И.* «Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения [Текст]: Пособие для врачей / И. И. Дедов, Н. Н. Молитвословова, Е. И. Марова. — Тверь, 2003. — 40 с.
3. Возможности динамического контрастирования в МРТ диагностике микроаденом гипофиза [Электронный ресурс] / А. В. Парафило, Д. В. Бондарчук, С. В. Димент [и др.]. — Режим доступа: <http://acoustic.ru>.
4. *Балаболкин, М. И.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний [Текст] / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.
5. *Давиденкова, Е. Ф.* Клиническая генетика [Текст] / Е. Ф. Давиденкова, И. С. Либерман. — Л.: Медицина, 1975. — 430 с.
6. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование [Текст]: Справочник / С. И. Козлова [и др.]. — Л.: Медицина, 1987. — 324 с.
7. *Караченцев, Ю. И.* Симптомы и синдромы в эндокринологии [Текст]: Справочное пособие / Ю. И. Караченцев, М. Р. Микитюк. — Х.: «С.А.М.», 2006. — С. 120.

8. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ [Текст]: Рук. для практикующих врачей. / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, Е. Н. Андреева [и др.]; под общ. ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: Литтерра, 2006. — С. 440–450.
9. *Бондаренко, Л. И.* Оптимизация лечения синдрома гиперпролактинемии у женщин препаратом Достинекс [Текст] // Здоровье женщины. — 2003. — Т. 16, № 4. — С. 1–3.
10. «Гиперпролактинемия у женщин и мужчин» [Текст]: Пособие для врачей / Г. А. Мельниченко, Е. И. Марова, Л. К. Дзеранова, В. В. Вакс. — М.: [б. и.], 2007. — С. 1–57.
11. Беременность и роды у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом [Текст] / Э. В. Жукова [и др.] / Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — № 1. — С. 1–7.
12. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus [Text] / M. Shin, H. Kurita, T. Sasaki [et al.] / J. Neurosurg. — 2000. — № 93, Suppl. 3. — P. 2–5.
13. Pituitary adenomas treated with gamma knife radiosurgery: volumetric analysis of 100 cases with minimum 3 year follow-up [Text] / M. N. Pamir, T. Kilic, M. Belirgen [et al.] / Neurosurgery. — 2007. — Vol. 61, № 2. — P. 270–280.
14. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas [Text] / F. Casanueva, M. Molitch [et al.] / Clin. Endocrinol. — 2006. — № 65. — P. 265–273.
15. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study [Text] / A. Colao [et al.] / Clin. Endocrinol. — 2008. — № 68. — P. 66–71.
16. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women [Text] / M. Lebbe [et al.] // Clin. Endocrinol. — 2010. — № 73. — P. 236–242.
17. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas [Text] // M. Ono, N. Miki, K. Amano [et al.] / J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2010. — Vol. 95, № 6. — P. 2672–2679.
18. *Verhelst, J.* Hyperprolactinemia: pathophysiology and management [Text] / J. Verhelst, R. Abs // Treat. Endocrinol. — 2003. — Vol. 2, № 1. — P. 23–32.
19. *Crosignani, P. G.* Current treatment issues in female hyperprolactinaemia [Text] / P. G. Crosignani // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2006. — Vol. 125, № 1. — P. 152–164.
20. *Ciccarelli, E.* Diagnosis and drug therapy of prolactinoma [Text] / E. Ciccarelli, F. Camanni // Drugs. — 1996. — Vol. 51, № 6. — P. 954–965.
21. Variation of female prolactin levels with menopausal status and phase of menstrual cycle [Text] / M. J. Tanner, N. C. Hadlow, R. Wardrop, N. Z. Aust / J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 51, № 4. — P. 321–324.
22. Clinical characterization of patients with macroprolactinemia and monomeric hyperprolactinemia [Text] / M. Can, B. Guven, H. [et al.] / J. Med. Sci. — 2011. — Vol. 27, № 5. — P. 173–176.
23. *Famini, P.* Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients [Text] / P. Famini, M. M. Maya, S. Melmed // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2011. — Vol. 96, № 6. — P. 1633–1641.