



Обзор

Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика

Иловайская И.А.¹ • Кручинина Е.В.¹

Иловайская Ирина Адольфовна – д-р мед. наук, доцент, заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор курса частной эндокринологии на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Кручинина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0863>. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru

В реальной клинической практике возникают вопросы о целесообразности диагностических и/или лечебных вмешательств при повышении уровня пролактина до 2500 мЕд/мл (100 нг/мл), которое часто называют умеренным, и оно не однозначно указывает на наличие пролактиномы.

Цель – критический обзор литературы, опубликованной за последние 10 лет, в которой отмечены клинические и биохимические особенности пациентов с умеренным повышением уровня пролактина. Проведен поиск в базах данных Pubmed и РИНЦ по ключевым словам “mild hyperprolactinemia” / «умеренная гиперпролактинемия», “women”/«женщины». После исключения исследований, в которых изучались пациенты с первичным гипотиреозом и приемом пролактин-стимулирующих препаратов, а также описаний клинических наблюдений отобрана 21 оригинальная статья с клиническими и биохимическими данными пациенток с умеренной гиперпролактинемией (уровень пролактина менее 2500 мЕд/мл или менее 100 нг/мл). Симптомы умеренной гиперпролактинемии включают нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие и/или ранние потери беременности, заболевания молочных желез, психоэмоциональные и сексуальные расстройства, метаболические нарушения. Повторное тестирование уровня пролактина с учетом возможного стресса при венопункции позволяет исключить из дальнейшего диагностического поиска 27–28% пациенток. Если подтверждено стойкое повышение уровня пролактина, оправдано выполнение магнитно-резонансной томографии гипофиза. У большинства пациентов со стойким повышением уровня

пролактина при неоднократном определении выявляются изменения гипофиза (в большинстве случаев – микроаденомы гипофиза). Учитывая данные о негативном влиянии даже умеренного повышения уровня пролактина на репродуктивное и метаболическое здоровье, целесообразно назначать препарат первой линии медикаментозной терапии каберголин в дозах, необходимых для достижения нормопролактинемии. Результаты исследований свидетельствуют, что лечение каберголином в дозах, необходимых для нормализации уровня пролактина, приводит к регрессу менструальной дисфункции, уменьшает вероятность ранних потерь беременности, улучшает метаболические показатели пациенток, способствует восстановлению сексуальной функции, снижает уровень депрессии. Это особенно важно в рамках подготовки к беременности для пациенток с нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или ранними потерями беременности.

Ключевые слова: умеренная гиперпролактинемия, овуляторная дисфункция, молочная железа, агонисты дофамина, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Иловайская ИА, Кручинина ЕВ. Умеренная гиперпролактинемия в клинической практике: диагностические «ловушки» и терапевтическая тактика. Альманах клинической медицины. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.

Поступила 08.04.2024; доработана 16.04.2024; принята к публикации 20.04.2024; опубликована онлайн 22.04.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Повышение уровня пролактина в крови (гиперпролактинемия) может быть обусловлено разнообразными этиологическими факторами [1–7]. К физиологическим причинам обычно относят стресс, повышение уровня эстрогенов, раздражение передней поверхности грудной клетки, к патологическим – пролактин-секретирующие опухоли гипофиза и применение пролактин-стимулирующих препаратов.

Выделяют следующие показания для определения уровня пролактина в клинической практике: нарушение менструальной функции вследствие овulatory дисфункции, ановуляторное бесплодие (вне зависимости от наличия менструальной дисфункции), галакторею, гиперандрогенемия, ранние потери беременности [1, 5–9]. С эпидемиологической точки зрения гиперпролактинемия, обусловленная пролактин-секретирующими опухолями гипофиза, наиболее часто встречается у женщин в возрастной группе 25–35 лет [1, 5, 8, 10–13], то есть в когорте молодых женщин, которые заинтересованы в беременности. В связи с тем что с нарушениями менструального цикла и/или фертильности, заболеваниями молочных желез пациентки в первую очередь обращаются к акушерам-гинекологам, гиперпролактинемия часто наблюдается в практике врачей этой специальности.

Между патогенезом гиперпролактинемии и уровнем пролактина имеется прямая взаимосвязь: чем выше уровень пролактина, тем больше вероятность наличия пролактин-секретирующей опухоли гипофиза [1, 8–10, 14, 15]. При микропролактиномах чаще встречается уровень пролактина выше 100 нг/мл (2000 мЕд/л), для макропролактином характерно стойкое повышение уровня пролактина более 250 нг/мл (5000 мЕд/л). Уровень пролактина ниже этих условных точек отсечения не исключает наличия пролактин-секретирующей аденомы гипофиза, но повышение уровня пролактина менее 5000 мЕд/л может быть обусловлено помимо пролактином также беременностью, стрессом (в том числе при венепункции), приемом фармакотерапии, сдавлением ножки гипофиза объемным образованием гипофиза без пролактин-секретирующей активности и другими факторами [1, 16–23]. Точки отсечения уровня пролактина для дифференциальной диагностики верифицированной пролактиномы и гормонально-неактивной аденомы гипофиза со сдавлением ножки гипофиза варьируют от 38 до 200 нг/мл [16, 23–26]. Таким образом, четкие границы уровня пролактина, указывающие на генез данных

гормональных нарушений, не определены в силу значительного перехлеста показателей.

Вместе с тем, чем меньше степень повышения уровня пролактина по сравнению с референсными значениями, тем выше вероятность физиологической гиперпролактинемии и тем больше искушение не проводить полный диагностический поиск. Именно поэтому в реальной клинической практике до сих пор остаются вопросы о целесообразности тех или иных диагностических и/или лечебных вмешательств при повышении уровня пролактина, которое не указывает однозначно на наличие пролактиномы. Такую гиперпролактинемия часто называют умеренной, подчеркивая незначительное превышение верхней границы референсных значений.

Для того чтобы подтвердить или опровергнуть необходимость выполнения диагностического поиска при умеренной гиперпролактинемии, мы провели критический обзор литературы, опубликованной за последние 10 лет. Отбирались публикации результатов исследований, в которых были отмечены клинические и биохимические особенности пациентов с «умеренным» повышением уровня пролактина (уровень пролактина менее 100 нг/мл или менее 2500 мЕд/л); описания клинических наблюдений исключались. В базах данных Pubmed и Российский индекс научного цитирования (elibrary.ru) проведен поиск по ключевым словам “mild hyperprolactinemia” / «умеренная гиперпролактинемия» и “women”/«женщины». Всего найдены 93 публикации, из которых критериям отбора отвечала 21 оригинальная работа.

Клинические особенности умеренной гиперпролактинемии

Исследуя клиническую симптоматику у пациенток с гиперпролактинемией, мы заметили, что диапазон значений уровня пролактина до 2000 мЕд/л наиболее часто встречается при идиопатической гиперпролактинемии (67,8%) и микропролактиномах (65,3%) [27]. При этом клинические проявления не различаются в зависимости от степени повышения уровня пролактина [27]. В одноцентровом исследовании M. Mahzari и соавт. средний уровень пролактина в момент диагностики составил 1185 мЕд/мл, что свидетельствует о высокой распространенности умеренной гиперпролактинемии [28]. Клиническая симптоматика у пациентов в этом исследовании также не различалась в зависимости от уровня пролактина [29].

L. Zhang и соавт. изучали причины потерь беременности и показали, что у 52% женщин с привычным невынашиванием отмечались



эндокринные нарушения, наиболее распространенными из них были тиреоидная дисфункция (24%), гиперпролактинемия (17%), ожирение (10%) и синдром поликистозных яичников (10%) [30]. Авторы не указали причины повышения уровня пролактина, однако выявили связь между гиперпролактинемией и ранними потерями беременности у женщин с исходно овуляторными циклами. Отчасти эта находка подтверждается результатами систематического обзора и метаанализа, проведенного Н. Chen и соавт., согласно которым у женщин с идиопатической гиперпролактинемией и привычным невынашиванием применение агонистов дофамина повышало частоту живорождения [31], однако полученные данные были очень низкого качества и нуждаются в проверке в больших хорошо спланированных исследованиях. В недавнем одноцентровом исследовании М. Wojsik и соавт. сделали вывод о том, что умеренная гиперпролактинемия не оказывает влияния на исход лечения бесплодия [29]. Среди пациенток с бесплодием у 71,5% (575/804) женщин была регулярная овуляция, у 28,5% (229/804) – олигоовуляция/ановуляция, частота гиперпролактинемии была выше в группе с овуляцией, чем в группе с олигоовуляцией/ановуляцией (26,8% против 14,4%; отношение шансов 2,2; 95% доверительный интервал 1,4–3,2). При этом в обеих группах преобладали женщины с уровнем пролактина менее 50 нг/мл, значимая гиперпролактинемия (более 100 нг/мл) отмечалась в 0,9 и 0,2% случаев соответственно. После лечения бесплодия частота живорождения у женщин с повышенным и нормальным уровнями пролактина была одинаковой (42,8% против 46,7%). Авторы предложили не определять уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с овуляторными циклами, так как наблюдается незначительное повышение уровня пролактина, которое не имеет клинического значения в контексте применения вспомогательных репродуктивных технологий [29].

Р. Triggianese и соавт. в своем исследовании нейроэндокринно-иммунных взаимодействий отметили более высокие уровни базального пролактина у женщин с первичным бесплодием и привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой здоровых женщин, при этом уровень пролактина (как базальный, так и стимулированный в тесте с тиреотропин-релизинг-гормоном) прямо коррелировал с концентрацией клеток натуральных киллеров [32]. Это может свидетельствовать о том, что умеренное повышение уровня пролактина без органического поражения гипоталамо-гипофизарной области

является отражением иммунной дисфункции как причины бесплодия и невынашивания.

Наряду с регуляцией менструального цикла еще одна точка приложения биологических эффектов пролактина – молочная железа. Избыток пролактина стимулирует пролиферативные процессы в молочной железе путем увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу в ее ткани, повышения чувствительности клеток пролиферативного эпителия к действию эстрадиола, а также ускорения роста эпителиальных клеток [33, 34]. Эти механизмы, в физиологических условиях обеспечивающие подготовку молочной железы к лактации во время беременности, могут вне беременности провоцировать развитие доброкачественной дисплазии молочной железы [3, 35]. В ретроспективном исследовании J. Zhu и соавт. с участием 1461 женщины азиатского происхождения с различными заболеваниями молочных желез отмечена высокая частота гиперпролактинемии в целом (25,7%) и более высокая частота гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста по сравнению с женщинами в постменопаузе (35,8% против 7,0%) [36]. Увеличение уровня пролактина было незначительным и в среднем не превышало 30 нг/мл. Частота гиперпролактинемии и средний уровень пролактина не различались у женщин с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочных желез, односторонним или двусторонним поражением молочных желез [36]. Наиболее часто повышение уровня пролактина отмечалось у пациенток в возрасте до 35 лет с нормальной массой тела [36], что соответствует когорте пациенток с наиболее высокой вероятностью микропролактинем [1, 8, 13], однако причины повышения уровня пролактина у данных пациенток авторами не оценивались. Таким образом, между гиперпролактинемией и заболеваниями молочных желез определенно имеется корреляция, но нозологическую структуру гиперпролактинемии еще предстоит уточнить.

Помимо менструальной дисфункции, бесплодия и заболеваний молочных желез умеренная гиперпролактинемия может сопровождаться психоэмоциональными нарушениями [37, 38]. М.Ю. Кузьмин и соавт. оценили психоэмоциональное состояние 272 женщин репродуктивного возраста, у которых были исключены беременность, преждевременная менопауза, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, злокачественные заболевания и прием пролактин-стимулирующих препаратов [37]. Гиперпролактинемия была выявлена в 13% (35/272) наблюдений (средний уровень пролактина $860 \pm 360,9$ мЕд/мл). Соматические

проявления депрессии более значительно снижали качество жизни у пациенток с гиперпролактинемией по сравнению с женщинами с нормальным уровнем пролактина [37]. R. Krusiak и соавт. определяли наличие и тяжесть симптомов депрессии по опроснику Бека у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (уровень пролактина в диапазоне от 25 до 50 нг/мл) и нормальным уровнем пролактина – депрессивные симптомы были более выражены у пациенток с повышенным уровнем пролактина [38]. Кроме того, у этих женщин оценивались показатели сексуальной функции; все параметры также были хуже при гиперпролактинемии [38].

Пролактин – гормон с многочисленными метаболическими функциями [39], и есть данные об ассоциации умеренной гиперпролактинемии и метаболической дисфункции [40–42]. В исследовании M. Medic-Stojanoska и соавт. при сравнении индекса массы тела, доли содержания жира, общего количества воды в организме, систолического и диастолического артериального давления, показателей липидного спектра и фибриногена у 20 пациенток с пролактиномами и 16 здоровых женщин оказалось, что в обеих группах все параметры находились в пределах референсных значений, но при этом были выше у пациенток с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой (кроме уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), который был ниже у женщин с гиперпролактинемией). Отмечалась прямая корреляция уровня пролактина со всеми наблюдаемыми параметрами, кроме ЛПВП [40]. О.Д. Рымар и соавт. при изучении метаболических параметров у 401 женщины репродуктивного возраста (исключены беременность и лактация, макроаденомы гипофиза, прием пролактин-стимулирующих препаратов) обнаружили, что умеренная гиперпролактинемия (медиана уровня пролактина 42 нг/мл) была ассоциирована с высокой частотой метаболического синдрома (47%), абдоминального ожирения (56%), артериальной гипертензии (39%) [41]. Вместе с тем А.О. Коса и соавт. не выявили принципиальных различий периферического и центрального артериального давления и скорости распространения пульсовой волны у 54 пациентов молодого возраста с идиопатической гиперпролактинемией (средний возраст 31 год, средний уровень пролактина 45 нг/мл) и 55 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела [42]. Долгосрочные последствия умеренно повышенного уровня пролактина нуждаются в уточнении. Чтобы оценить взаимосвязь уровня

пролактина и метаболических нарушений, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Диагностический поиск при умеренной гиперпролактинемии

Как уже указывалось выше, основными показателями для определения уровня пролактина являются выделения из молочных желез, а также репродуктивные нарушения, ассоциированные с отсутствием овуляции или недостаточностью желтого тела [1–7]. Пролактин представляет собой гормон с вариабельной концентрацией, отвечающий повышением концентрации на различные влияния, включая уровень эстрогенов (который зависит от фазы менструального цикла), стресс (как эмоциональный, так и физический), физические нагрузки и другие факторы [1–7].

Учитывая стресс при венепункции, обновленные российские рекомендации постулируют, что однократного исследования уровня пролактина недостаточно для верификации гиперпролактинемии, поэтому рекомендуется двукратное его определение, с исключением возможных физиологических причин повышения уровня пролактина накануне исследования [1]. Эта рекомендация особенно актуальна для диапазона значений умеренной гиперпролактинемии, так как туда могут попасть пациенты как с физиологическим, так и патологическим повышением уровня пролактина. Обновленные международные клинические рекомендации указывают на необходимость повторного тестирования у пациентов с исходным уровнем пролактина менее 5-кратного превышения верхней границы референсных значений [5]. Забор крови рекомендуется проводить через 2–3 часа после пробуждения, натощак после ночного периода голодания, женщинам с сохранным менструальным циклом целесообразно выполнять исследование в раннюю фолликулярную фазу цикла [1].

В исследовании С. Francés и соавт. показано, что из 66 пациентов репродуктивного возраста с исходной гиперпролактинемией (средний уровень пролактина 37,4 нг/мл) при повторном тестировании повышенный уровень пролактина был зафиксирован только у 21 (32%) [43]. При этом не было статистически значимых различий ни в уровнях пролактина при первичном тестировании (41,2 и 36,7 нг/мл соответственно, $p = 0,3$), ни в клинической симптоматике [43].

В исследовании М.В. Whyte и соавт. проанализированы данные 235 пациентов с гиперпролактинемией, которым проводили повторное измерение



концентрации пролактина сразу и через 120 минут после установки кубитального катетера [44]. Из анализа были исключены пациенты с диагностированными заболеваниями гипофиза и макропролактинемией, а также принимающие пролактин-стимулирующие препараты. При повторном тестировании у 64 (27%) пациентов уровень пролактина был в пределах референсных значений. У пациентов с транзиторной гиперпролактинемией исходный уровень пролактина был ниже, чем при стойкой гиперпролактинемии (1122 ± 68 и 1637 ± 100 мЕд/л соответственно, $p < 0,001$), но наблюдался значительный перехлест данных. Уровень пролактина > 2000 мЕд/л (94 нг/мл) показал специфичность 97% для стойкой гиперпролактинемии. Авторы рекомендовали повторное тестирование уровня пролактина при показателях < 2000 мЕд/л (94 нг/мл) [44].

Некоторые авторы предлагают проводить забор крови на пролактин через определенный период времени после установки внутривенного катетера. В частности, R. Almazrouei и соавт. проанализировали результаты повторного тестирования 42 пациентов репродуктивного возраста с исходной умеренной гиперпролактинемией, уровень пролактина измерялся сразу после установки катюли, через 60 и 120 минут и оказался в пределах референсных значений у 12 (28,6%) пациентов [45]. Пациентам с повышенным уровнем пролактина, выявленным при многократном определении, выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза; у 23 из 28 пациентов обнаружены отклонения (в 18 случаях – микроаденома) [45].

В недавнем ретроспективном исследовании T. Wilkinson и соавт. сравнили уровни пролактина при повторном тестировании и при однократном взятии крови через 40 минут после установки внутривенного катетера у 93 пациентов с умеренной гиперпролактинемией (360–1690 мЕд/л), у которых были исключены макропролактинемия и прием пролактин-стимулирующих препаратов [46]. Уровень пролактина был ниже исходного у 73 (78%) пациентов, полностью нормализовался у 50 (54%), при этом наиболее часто нормализация показателей отмечалась в случае менее чем двукратного превышения верхней границы референсных значений уровня пролактина. Результаты многократного тестирования имели такую же диагностическую точность, как и однократное взятие крови после установки внутривенного катетера. В этой связи при пограничных значениях уровня пролактина очень важно учитывать стресс при венепункции.

Еще одной диагностической ловушкой умеренной гиперпролактинемии может быть феномен

макропролактинемии – преобладание в сыворотке крови изоформ пролактина с высокой молекулярной массой, что приводит к увеличению уровня общего пролактина без повышения биологической активности сыворотки крови. Распространенность феномена макропролактинемии в мире, по данным метаанализа, составляет 18,9% (95% доверительный интервал 15,8–22,1%) [47]. В различных исследованиях показано, что клинические симптомы, которые были основанием для тестирования уровня пролактина, не различались у пациентов с феноменом макропролактинемии и без него [21, 48, 49]. M. Mahzari и соавт. при оценке нозологической структуры гиперпролактинемии зарегистрировали сходную частоту первичного гипотиреоза и макропролактинемии как причин повышения уровня пролактина [28]. Клинические рекомендации строго предписывают исключать первичный гипотиреоз при выявлении гиперпролактинемии, однако остается дискуссионным вопрос: молекулярные фракции пролактина нужно исследовать всегда или только при определенных условиях? Обновленные российские рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии предлагают исключать феномен макропролактинемии у лиц со случайно выявленным повышением уровня пролактина без клинической симптоматики [1]. Международные рекомендации по диагностике и лечению гиперпролактинемии более строго говорят о необходимости исключения феномена макропролактинемии [5].

Если доказана стойкая гиперпролактинемия за счет преобладания мономерного пролактина, вне зависимости от степени повышения уровня пролактина необходимо провести обследование для выяснения причины заболевания. Таковой может быть прием пролактин-стимулирующих препаратов, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность, объемное образование гипоталамо-гипофизарной области [1–7]. В реальной клинической практике вопрос о целесообразности проведения МРТ гипофиза при умеренной гиперпролактинемии встает довольно часто, ведь шанс выявить пролактиному прямо коррелирует с уровнем пролактина в сыворотке крови. В этой связи хотелось бы подчеркнуть: другие гипоталамо-гипофизарные заболевания (например, гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла и пр.) также могут быть причиной повышения уровня пролактина.

E. Varaldo и соавт. при анализе данных МРТ гипофиза 139 пациентов (101 женщина и 38 мужчин), у которых при неоднократных определениях отмечалось повышение уровня пролактина

(в отсутствие физиологических стимулов, первичного гипотиреоза, нарушения функции почек и приема пролактин-стимулирующих препаратов), органические аномалии гипофиза выявили у 106 (76,3%) из них, в том числе микроаденомы гипофиза – в 69,8%, макроаденомы гипофиза – в 25,5%, другие отклонения – в 4,7% [50]. Интересно, что пограничным уровнем пролактина, указывающим на патологические изменения гипофиза, в целом по группе были значения > 25 нг/мл у мужчин и > 44 нг/мл у женщин, однако, когда из анализа исключили пациентов с уровнем пролактина > 500 нг/мл (у которых однозначно имеется макропролактинома), уровни пролактина уже не были предиктором аномалии гипофиза. Результаты этого исследования подтверждают вывод о том, что всем пациентам со стойкой (даже умеренной) гиперпролактинемией требуется выполнение МРТ гипофиза.

Лечебная тактика при умеренной гиперпролактинемии

Если доказана стойкая гиперпролактинемия, первой линией лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина, среди которых признанный лидер – каберголин, селективный агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа с пролонгированным действием [1, 4, 5, 7]. Препарат используется в клинической практике уже многие годы и показал высокую активность как в отношении нормализации уровня пролактина, так и в отношении уменьшения объема пролактиномы [1–7, 51].

D. Maïter в обзоре, посвященном влиянию умеренной гиперпролактинемии на репродуктивное здоровье пары, отмечает, что любую стойкую гиперпролактинемию (при исключении макропролактинемии) следует лечить у молодых женщин, желающих забеременеть, так как гиперпролактинемия может быть причиной бесплодия даже при овуляторном цикле при условии нормальной функции щитовидной железы и в отсутствие приема пролактин-стимулирующих препаратов [52]. В нерандомизированном контролируемом исследовании 96 женщинам в возрасте от 20 до 44 лет с идиопатической гиперпролактинемией, у которых не было других причин для объяснения бесплодия и/или привычного невынашивания беременности в анамнезе, назначали агонисты дофамина для нормализации уровня пролактина [53]. После достижения нормопролактинемии в течение 3–7 месяцев почти у всех пациенток наступила беременность, при этом частота выкидышей была ниже популяционной (3,1%) [53]. Еще

в одном исследовании с участием 244 женщин репродуктивного возраста с умеренным повышением уровня пролактина без явных причин (идиопатическая гиперпролактинемия) или вследствие микропролактиномы прием каберголина в низких дозах привел к нормализации уровня пролактина более чем у 90% пациенток [52].

Терапия агонистами дофамина вызывала регресс метаболических нарушений. Так, в исследовании M. Medic-Stojanoska и соавт. на фоне приема каберголина отмечалась не только нормализация уровня пролактина, но и снижение индекса массы тела ($p = 0,028$), уровня общего холестерина ($p < 0,001$) и липопротеинов низкой плотности ($p < 0,002$) [40]. Аналогичные результаты получены в работе R. Krysiak и B. Okorpien: на фоне лечения каберголином у пациенток с гиперпролактинемией нормализовался уровень пролактина, а через 6 месяцев зарегистрировано снижение уровней триглицеридов, постпрандиальной глюкозы, свободных жирных кислот, мочевой кислоты, С-реактивного белка, гомоцистеина, индекса инсулинорезистентности, а также повышение уровня ЛПВП [54]. У пациенток, получающих бромокриптин, не было отмечено подобных метаболических изменений, за исключением снижения индекса НОМА-IR. Авторы сделали вывод о том, что у пациенток с гиперпролактинемией каберголин превосходит бромокриптин в отношении воздействия на метаболические маркеры [54].

В другом исследовании R. Krysiak и соавт. показали, что витамин D может выступать синергистом кардиометаболических эффектов каберголина. Женщины с умеренной гиперпролактинемией были разделены на 3 группы: с недостаточностью витамина D и не принимающие витамин D, с дефицитом/недостаточностью витамина D и получающие витамин D, с нормальным уровнем витамина D. На фоне приема каберголина степень снижения уровня пролактина была сходной во всех группах, однако при дефиците витамина D отмечалось повышение чувствительности к инсулину, снижение уровней С-реактивного белка и гомоцистеина, тогда как при адекватном уровне витамина D наблюдали повышение уровня холестерина ЛПВП и снижение уровней триглицеридов, С-реактивного белка, фибриногена, гомоцистеина, мочевой кислоты. Авторы предположили, что уровень витамина D усиливает кардиометаболические эффекты каберголина [55].

В еще одном исследовании R. Krysiak и соавт., проведенном у пациенток с умеренной гиперпролактинемией, на фоне приема агонистов дофамина отметили улучшение сексуальной функции



(повышение либидо, возбуждения, ликвидация диспареунии, улучшение сексуального удовлетворения) и уменьшение уровня депрессии, что коррелировало с изменениями уровня пролактина. При этом у женщин с умеренной гиперпролактинемией, которые не получали терапию агонистами дофамина (группа сравнения), изменений в сексуальной функции и симптомах депрессии не наблюдалось [38].

D. Zhang и соавт. оценили влияние уровней пролактина на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В исследование были включены 3009 пациенток с базальным уровнем пролактина < 50 нг/мл, проходящих циклы ЭКО/ИКСИ (от англ. ICSI – intra cytoplasmic sperm injection, инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки) по поводу трубного или мужского факторов бесплодия (исключены пациентки с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией). У пациенток с базальным уровнем пролактина выше 16,05 нг/мл получено статистически значимо больше ооцитов и эмбрионов. Во время проведения стимуляции яичников прогноз беременности улучшался по мере повышения уровня пролактина. У пациенток с лучшими совокупными исходами беременности были статистически значимо более высокие уровни пролактина, а также прослеживалась тенденция к значительному увеличению уровня пролактина в процессе стимуляции по сравнению с теми женщинами, у которых беременность не наступила. Таким образом, у пациенток, которым проводилось длительное лечение ЭКО/ИКСИ с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, несколько более высокий уровень пролактина во время контролируемой гиперстимуляции яичников был положительным прогностическим фактором наступления беременности / показателем живорождения [56]. Эти данные сопоставимы с вышеупомянутыми результатами исследования M. Wojcik и соавт. [29]. Вероятно, умеренное повышение уровня пролактина в когорте пациенток с овуляторными циклами и бесплодием чаще носит стрессовый характер или обусловлено макропролактинемией, однако в обоих исследованиях повторного тестирования уровня пролактина и/или определения макропролактина не проводилось.

Исходя из представленных данных, можно сделать вывод о том, что сохраняющаяся умеренная гиперпролактинемия нуждается в коррекции у пациенток с вероятным негативным влиянием на зачатие и вынашивание беременности, а также у пациенток с заболеваниями молочных желез.

Однако однократно зафиксированное умеренное повышение уровня пролактина у пациенток с овуляторным циклом или повышение уровня пролактина в ходе применения вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с исходно высоконормальным уровнем пролактина не служат показаниями для назначения агонистов дофамина.

Заключение

В реальной клинической практике умеренное повышение уровня пролактина достаточно часто встречается у пациенток с идиопатической гиперпролактинемией и микропролактиномами. Те же значения нередко фиксируются и при физиологической гиперпролактинемии, включая стресс при взятии крови. При этом клинические проявления умеренной гиперпролактинемии могут принципиально не отличаться от «классических» симптомов и включают нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие / ранние потери беременности, заболевания молочных желез, психоэмоциональные и сексуальные расстройства, метаболические нарушения. В случае выявления умеренного повышения уровня пролактина принципиально важно получить подтверждение стойкой гиперпролактинемии. С одной стороны, недооценка патологического влияния умеренно повышенных концентраций пролактина может оставить пациентку без должных диагностического и терапевтического вмешательств. С другой стороны, технически несложное повторное тестирование позволяет исключить физиологическое повышение уровня пролактина в ответ на стресс и другие преходящие факторы и избежать ненужных дополнительных исследований и лечения там, где это не оправдано. Если при неоднократном определении гиперпролактинемия сохраняется за счет мономерного пролактина, дальнейший диагностический поиск не отличается от обычного и включает МРТ гипофиза. Учитывая данные о негативном влиянии даже умеренного повышения уровня пролактина на репродуктивное и метаболическое здоровье, целесообразно назначать препарат первой линии медикаментозной терапии каберголин в дозах, необходимых для достижения нормопролактинемии. Это особенно значимо в рамках подготовки к беременности для пациенток с нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или ранними потерями беременности. Нормализация уровня пролактина у пациенток с доказанной гиперпролактинемией поможет женщинам сохранить гинекологическое, метаболическое и сексуальное здоровье. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Дзеранова ЛК, Андреева ЕН, Гринева ЕН, Марова ЕИ, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Воротникова СЮ, Федорова НС, Шутова АС, Пржиалковская ЕГ, Иловайская ИА, Романцова ТИ, Догадин СА, Суплотова ЛА. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. doi: 10.14341/omet13002.
Dedov II, Melnichenko GA, Dzeranova LK, Andreeva EN, Grineva EN, Marova EI, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Vorotnikova SY, Fedorova NS, Shutova AS, Przhialkovskaya EG, Ilovayskaya IA, Romantsova TI, Dogadin SA, Suplotova LA. [Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft)]. Obesity and metabolism. 2023;20(2):170–188. Russian. doi: 10.14341/omet13002.
2. Адамян ЛВ, Ярмолинская МИ, Сулова ЕВ. Синдром гиперпролактинемии: от теории к практике. Проблемы репродукции. 2020;26(2):27–33.
Adamyan LV, Iarmolinskaya MI, Suslova EV. [Hyperprolactinemia syndrome: from theory to practice]. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(2):27–33. Russian. doi: 10.17116/repro20202602127.
3. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Григорян ОР. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач. Акушерство и гинекология. 2021;(9):204–210. doi: 10.18565/aig.2021.9.204-210.
Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Grigoryan OR. Hyperprolactinemia in reproductive-aged women: what should a physician remember. Obstetrics and Gynecology. 2021;(9):204–210. Russian. doi: 10.18565/aig.2021.9.204-210.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273–288. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
5. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Iochimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, Maiter D, Marcus HJ, McCormack A, Molit M, Muir CA, Neggess S, Pereira AM, Pivonello R, Post K, Raverot G, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Spencer-Segal J, Vila G, Wass J, Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(12):722–740. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5.
6. Вагапова ГР. Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология. 2018;(2):19–26. doi: 10.18565/aig.2018.2.19-26.
Vagapova GR. [Reproductive disorders in women with hyperprolactinemia: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis]. Obstetrics and Gynecology. 2018;(2):19–26. Russian. doi: 10.18565/aig.2018.2.19-26.
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, Casulari LA, Cunha Neto MBC, Czepielewski MA, Duarte FHG, Faria MDS, Gadelha MR, Garmes HM, Glezer A, Gurgel MH, Jallad RS, Martins M, Miranda PAC, Montenegro RM, Musolino NRC, Naves LA, Ribeiro-Oliveira Júnior A, Silva CMS, Viaceli C, Bronstein MD. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas – An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(2):236–263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
8. Vroonen L, Daly AF, Beckers A. Epidemiology and Management Challenges in Prolactinomas. Neuroendocrinology. 2019;109(1):20–27. doi: 10.1159/000497746.
9. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2023;108(9):2400–2423. doi: 10.1210/clinem/dgad174.
10. Irfan H, Shafiq W, Siddiqi AI, Ashfaq S, Attaullah S, Munir Alvi A, Khan SA, Abu Bakar M, Azmat U. Prolactinoma: Clinical Characteristics, Management and Outcome. Cureus. 2022;14(10):e29822. doi: 10.7759/cureus.29822.
11. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, Ciccarelli E, De Marinis L, De Menis E, Faustini Fustini M, Grimaldi F, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Losa M, Maffei P, Milani D, Poggi M, Zini M, Katznelson L, Luger A, Poiana C. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and International Chapter of Clinical Endocrinology (ICCE). Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. Eur J Endocrinol. 2022;186(3):P1–P33. doi: 10.1530/EJE-21-0977.
12. Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. Cancers (Basel). 2022;14(15):3604. doi: 10.3390/cancers14153604.
13. Chanson P, Maiter D. The epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(2):101290. doi: 10.1016/j.beem.2019.101290.
14. Wildemberg LE, Fialho C, Gadelha MR. Prolactinomas. Presse Med. 2021;50(4):104080. doi: 10.1016/j.jpm.2021.104080.
15. Malik AA, Aziz F, Beshyah SA, Aldahmani KM. Aetiologies of Hyperprolactinaemia: A retrospective analysis from a tertiary healthcare centre. Sultan Qaboos Univ Med J. 2019;19(2):e129–e134. doi: 10.18295/squmj.2019.19.02.008.
16. Korevaar T, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Disconnection hyperprolactinemia in nonadenomatous sellar/parasellar lesions practically never exceeds 2000 mU/l. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;76(4):602–603. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04226.x.
17. Lopez-Vicchi F, De Winne C, Brie B, Sorianoello E, Ladyman SR, Becu-Villalobos D. Metabolic functions of prolactin: Physiological and pathological aspects. J Neuroendocrinol. 2020;32(11):e12888. doi: 10.1111/jne.12888.
18. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, Friesen HG. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1972;113(1):14–20. doi: 10.1016/0002-9378(72)90446-2.
19. Rogers A, Karavitaki N, Wass JA. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. BMJ. 2014;349:g5390. doi: 10.1136/bmj.g5390.
20. Rusgis MM, Alabbasi AY, Nelson LA. Guidance on the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia when switching the antipsychotic is not an option. Am J Health Syst Pharm. 2021;78(10):862–871. doi: 10.1093/ajhp/zxab065.
21. Kasum M, Pavičić-Baldani D, Stanić P, Orešković S, Sarić JM, Blajić J, Juras J. Importance of macroprolactinemia in hyperprolactinemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;183:28–32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.013.



22. Levine S, Muneyirci-Delale O. Stress-Induced Hyperprolactinemia: Pathophysiology and Clinical Approach. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:9253083. doi: 10.1155/2018/9253083.
23. Ntali G, Wass JA. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):111–118. doi: 10.1007/s11102-018-0869-3.
24. Kawaguchi T, Ogawa Y, Tominaga T. Diagnostic pitfalls of hyperprolactinemia: the importance of sequential pituitary imaging. *BMC Res Notes.* 2014;7:555. doi: 10.1186/1756-0500-7-555.
25. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, Trifanescu R, Ansong O, Meston N, Turner HE, Wass JA. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):524–529. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x.
26. Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma. *Endocrine.* 2010;37(1):140–147. doi: 10.1007/s12020-009-9279-7.
27. Зайдиева ЯЗ, Иловайская ИА, Чечнева МА, Горенкова ОС, Кручинина ЕВ, Глазкова АВ, Кривошеева ЮГ. Коррекция нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с различными формами гиперпролактинемии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(4):37–42.
28. Zaidieva IaZ, Ilovaïskaia IA, Chechneva MA, Gorenkova OS, Kruchinina EV, Glazkova VA, Krivosheeva YuG. [Correction of reproductive health problems in patients with different forms of hyperprolactinemia]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(4):37–42. Russian. doi: 10.17116/rosakush201717437-42.
29. Mahzari M, Alhamlan KS, Alhussaini NA, Alkathiri TA, Al Khatir AN, Alqahtani AM, Masuadi EF. Epidemiological and clinical profiles of Saudi patients with hyperprolactinemia in a single tertiary care center. *Ann Saudi Med.* 2022;42(5):334–342. doi: 10.5144/0256-4947.2022.334.
30. Wojcik M, Amer S, Jayaprakasan K. The prevalence of hyperprolactinaemia in subfertile ovulatory women and its impact on fertility treatment outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(6):2349–2353. doi: 10.1080/01443615.2022.2049727.
31. Zhang L, Du Y, Zhou J, Li J, Shen H, Liu Y, Liu C, Qiao C. Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1215469. doi: 10.3389/fendo.2023.1215469.
32. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7(7):CD008883. doi: 10.1002/14651858.CD008883.pub2.
33. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(1):56–65. doi: 10.1111/aji.12335.
34. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and Physiology of the Breast during Pregnancy and Lactation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:3–7. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_1.
35. Schuler LA, O'Leary KA. Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:910978. doi: 10.3389/fendo.2022.910978.
36. Высоцкая ИВ, Делюи ТИ, Летягин ВП. Каберголин в маммологической практике. *Медицинский совет.* 2016;(12):156–160. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-156-160.
37. Vysotskaya IV, Dupuis T, Letyagin VP. [Cabergoline in practical mammology]. *Medical Council.* 2016;(12):156–160. Russian. doi: 10.21518/2079-701X-2016-12-156-160.
38. Zhu J, Tang Y, Lv C, Cong H, Liu J, Zhao S, Wang Y, Zhang K, Yu W, Cai Q, Ma R, Wang J. Hyperprolactinaemia is common in Chinese premenopausal women with breast diseases. *Front Genet.* 2023;14:1018668. doi: 10.3389/fgene.2023.1018668.
39. Кузьмин МЮ, Аталян АВ, Сутурина ЛВ. Качество жизни и депрессивные переживания женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией. *Доктор.Ру.* 2017;13(142)–14(143):52–56.
40. Kuzmin MYu, Atalyan AV, Suturina LV. [Quality of Life and Depressive Symptoms in Women of Reproductive Age with Hyperprolactinemia]. *Doctor.Ru.* 2017;13(142)–14(143):52–56. Russian.
41. Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. The effect of bromocriptine treatment on sexual functioning and depressive symptoms in women with mild hyperprolactinemia. *Pharmacol Rep.* 2018;70(2):227–232. doi: 10.1016/j.pharep.2017.10.008.
42. Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1015520. doi: 10.3389/fendo.2022.1015520.
43. Medic-Stojanoska M, Icin T, Pletikoscic I, Bajkin I, Novakovic-Paro J, Stokic E, Spasic DT, Kovacev-Zaviscic B, Abenavoli L. Risk factors for accelerated atherosclerosis in young women with hyperprolactinemia. *Med Hypotheses.* 2015;84(4):321–326. doi: 10.1016/j.mehy.2015.01.024.
44. Рымар ОД, Воевода СМ, Шахтшнейдер ЕВ, Стахнёва ЕМ, Мустафина СВ, Щербаква ЛВ. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина. Ожирение и метаболизм. 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
45. Rymar OD, Voevoda SM, Shakhtshneider EV, Stakhneva EM, Mustafina SV, Shcherbakova LV. The frequency of metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 years, depending on the level of prolactin. *Obesity and Metabolism.* 2021;18(2):180–189. doi: 10.14341/omet12475.
46. Koca AO, Dagdeviren M, Akkan T, Keskin M, Pamuk N, Altay M. Is idiopathic mild hyperprolactinemia a cardiovascular risk factor? *Niger J Clin Pract.* 2021;24(2):213–219. doi: 10.4103/njcp.njcp_178_20.
47. Francés C, Boix E, Fajardo MT, Gómez-García JM. Serial prolactin sampling as a confirmatory test for true hyperprolactinemia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(8):525–529. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2019.11.006.
48. Whyte MB, Pramodh S, Srikanth L, Gilbert JA, Miell JP, Sherwood RA, McGregor AM, Aylwin SJ. Importance of cannulated prolactin test in the definition of hyperprolactinemia. *Pituitary.* 2015;18(3):319–325. doi: 10.1007/s11102-014-0576-7.
49. Almazrouei R, Zaman S, Wernig F, Meeran K. Utility of Cannulated Prolactin to Exclude Stress Hyperprolactinemia in Patients with Persistent Mild Hyperprolactinemia. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021;14:11795514211025276. doi: 10.1177/11795514211025276.
50. Wilkinson T, Li B, Soule S, Hunt P. The utility of rested prolactin sampling in the evaluation of hyperprolactinaemia. *Intern Med J.* 2024;54(2):307–311. doi: 10.1111/imj.16208.
51. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, Mohammed Jelani A, Shafii N, Tuan Ismail TS, Wan Azman WN, Ghazali AK. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):8199. doi: 10.3390/ijerph17218199.
52. Sharma LK, Dutta D, Sharma N, Kulshreshtha B, Lal S, Sethi R. Prevalence of Macroprolactinemia in People Detected to Have Hyperprolactinemia. *J Lab Physicians.* 2021;13(4):353–357. doi: 10.1055/s-0041-1732490.
53. Kalsi AK, Halder A, Jain M, Chaturvedi PK, Sharma JB. Prevalence and reproductive manifestations of macroprolactinemia. *Endocrine.* 2019;63(2):332–340. doi: 10.1007/s12020-018-1770-6.
54. Valardo E, Cuboni D, Prencipe N, Aversa LS, Sibilla M, Bioletto F, Berton AM, Gasco V, Ghigo E, Grottolli S. Are prolactin levels efficient in predicting a pituitary lesion in patients with hyperprolactinemia? *Endocrine.* 2024. doi: 10.1007/s12020-023-03678-z. Epub ahead of print.
55. Nachtigall LB. Cabergoline for hyperprolactinemia: getting to the heart of it. *Endocrine.* 2017;57(1):3–5. doi: 10.1007/s12020-017-1271-z.
56. Maiter D. Mild hyperprolactinemia in a couple: What impact on fertility? *Ann Endocrinol*



(Paris). 2022;83(3):164–167. doi: 10.1016/j.ando.2022.04.002.

53. Sokhadze K, Kvaliashvili S, Kristesashvili J. Reproductive function and pregnancy outcomes in women treated for idiopathic hyperprolactinemia: A non-randomized controlled study. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(12):1039–1048. doi: 10.18502/ijrm.v18i12.8025.

54. Krysiak R, Okopien B. Different effects of cabergoline and bromocriptine on metabolic and cardiovascular risk factors in patients with elevated prolactin levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):251–256. doi: 10.1111/bcpt.12307.

55. Krysiak R, Basiak M, Machnik G, Szkróbka W, Okopień B. Vitamin D Status Determines Cardiometabolic Effects of Cabergoline in Women with Ele-

vated Prolactin Levels: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023;15(10):2303. doi: 10.3390/nu15102303.

56. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C, Yu Q. Mildly Higher Serum Prolactin Levels Are Directly Proportional to Cumulative Pregnancy Outcomes in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:584. doi: 10.3389/fendo.2020.00584.

Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy

I.A. Ilovayskaya¹ • E.V. Kruchinina¹

Real world clinical practice frequently poses the question on the advisability of diagnostic and/or treatment interventions for increased prolactin levels of below 2500 mU/mL (100 ng/mL), which is commonly considered as mild and not unequivocally indicating a prolactinoma.

The aim of the review is to critically analyze the body of literature within the last 10 years on clinical and biochemical particulars of patients with mildly increased prolactin levels. We performed the search in Pubmed and RISC (Russian Index of Science Citation) databases with the keywords of “mild hyperprolactinemia” and “women” (or their Russian equivalents). After exclusion of the studies in patients with primary hypothyroidism or treatment with agents inducing prolactin secretion, as well as of clinical case descriptions, we selected 21 original papers with clinical and biochemical data of female patients with mild hyperprolactinemia (prolactin levels of less than 2500 mU/mL or less than 100 ng/mL). Symptoms of mild hyperprolactinemia include menstrual cycle disorders, anovulatory infertility and/or early pregnancy losses, breast disorders, psychoemotional and sexual disorders, and metabolic abnormalities. Repeated testing of prolactin levels to exclude potential stress related to the vein puncture allows for exclusion of 27% to 28% of the patients from further diagnostic work up. Confirmation of persistently increased prolactin levels warrants a magnetic resonance

imaging study of the pituitary. Most patients with persistently increased prolactin levels by repeated tests would have pituitary abnormalities (in most cases, pituitary microadenoma). Taking into account the data on negative effects of even mildly increased prolactin levels on reproductive and metabolic health, it is reasonable to administer a first line agent cabergoline at doses ensuring normoprolactinemia. The results of studies indicate that treatment with cabergoline at doses necessary to normalize prolactin levels would lead to regression of menstrual dysfunction, decrease the probability of early pregnancy losses, improve metabolic parameters, promotes restoration of the sexual function, and diminishes the level of depression. This is especially important when planning pregnancy in patients with menstrual cycle disorders, infertility and/or early pregnancy losses.

Key words: mild hyperprolactinemia, ovulatory dysfunction, breast, dopamine agonist, infertility, miscarriage

For citation: Ilovayskaya IA, Kruchinina EV. Mild hyperprolactinemia in clinical practice: the diagnostic “traps” and treatment strategy. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(1):45–54. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-009.

Received 8 April 2024; revised 16 April 2024; accepted 20 April 2024; published online 22 April 2024

Irena A. Ilovayskaya – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrinal Diseases, Unit of General Endocrinology; Professor, Course of Special Endocrinology, Chair of Endocrinology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: irena.ilov@yandex.ru

Elena V. Kruchinina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0863>. E-mail: kruchinina.elena@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

Both authors have equally contributed to the manuscript. Both authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation