



Клінічні особливості гіперпролактинемії в дітей: сучасні методи діагностики та лікування

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2022;17(1):28-36. doi: 10.22141/2224-0551.17.1.2022.1489

Резюме. Гіперпролактинемія — поширене ендокринне захворювання, яке може бути пов'язане зі значною захворюваністю та інвалідизацією населення. Проведений систематичний огляд літературних джерел щодо діагностики та результатів лікування пацієнтів з гіперпролактинемією, включаючи медикаментозно-резистентні мікро- та макроаденоми гіпофіза, щоб виділити найбільш суттєві практичні рекомендації. Метою даного літературного огляду є прагнення надання алгоритмів диференціальної діагностики та клінічного спостереження пацієнтів, порівняння ефективності та побічних ефектів лікарських засобів, хірургічних втручань та променевої терапії при лікуванні гіперпролактинемії. Пролактиноми є найбільш поширеними аденомами гіпофіза у дітей старшого віку. Їх питома вага у структурі аденом гіпофіза становить близько 50 %. Клінічна картина залежить від віку, статі дитини, обсягу й особливостей росту пухлини. Провідними клінічними проявами гіперпролактинемії є: порушення репродуктивної системи, в тому числі ознаки розвитку вторинного гіпогонадо-тропного гіпогонадизму, сексуальна дисфункція, психоемоційні розлади, ендокринно-обмінні порушення. Основним критерієм діагностики гіперпролактинемії є концентрація пролактину в сироватці крові вище від верхньої межі фізіологічної норми. Первинний крок у лікуванні хворих з макроаденомою гіпофіза — це контроль компресійних ефектів пухлини, включаючи здавлення хіазми зорових нервів, з подальшим відновленням функції гонад. Головними напрямками лікування гіперпролактинемії є: відновлення та підтримання нормальної функції статевих залоз; відновлення фертильності; профілактика остеопорозу. Агоністи дофамінових рецепторів є золотим стандартом при лікуванні гіперпролактинемії. Тим не менш низка людей не реагують задовільно на ці лікарські засоби. В такому разі при наявності пухлин гіпофіза, крім медикаментозного лікування використовують оперативне втручання та променеву терапію. Однак оперативне втручання та променева терапія не є методами первинного вибору ведення хворих із пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза, перевага передусім віддається медикаментозній терапії. Прогноз перебігу пролактином є сприятливим і ґрунтується на результатах динамічного спостереження та наявності маркерів агресивності даної аденоми.

Ключові слова: гіперпролактинемія; пролактинома; агоністи дофамінових рецепторів; лікування; огляд

Вступ

Гіперпролактинемія — це найбільш поширене захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи, що характеризується гіпогонадизмом, безпліддям або, у разі макроаденом, симптомами, пов'язаними з мас-ефектом (головним боєм і дефектами поля зору) [2].

Загалом лікування гіперпролактинемії, вторинної щодо макроаденоми гіпофіза, залежить від клініч-

них обставин [23]. Лікарські засоби, що представлені агоністами дофамінових рецепторів (АДР), є першою ланкою лікування, при цьому хірургічне втручання та радіотерапія призначені тільки для рефрактерних пацієнтів та осіб з непереносимістю медикаментозних засобів. Первинна мета лікування хворих з макроаденомою гіпофіза — контроль компресійних ефектів пухлини, включаючи здавлення хіазми зорових нервів, вторинною метою є відновлення функції гонад [1].

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Анна Нікуліна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com

For correspondence: Anna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

Водночас показання та методи лікування гіперпролактинемії, спричиненої мікроаденомами гіпофіза, менш чітко окреслені. Зазвичай цитовані показання для лікування мікропролактином включають безпліддя, гіпогонадізм, запобігання втраті кісткової маси та стійку галакторею. Лікування АДР може відновити нормальний рівень пролактину та функцію гонад. Однак дія деяких із цих лікарських засобів може бути пов'язана з такими побічними ефектами, як нудота, блювання, психоз і дискінезія [34].

Проблема раціонального вибору того чи іншого методу лікування гіперпролактинемії, який буде найефективнішим і викликати найменші побічні ефекти в конкретній клінічній ситуації, є досить актуальною.

Клінічні особливості гіперпролактинемії

Провідними клінічними проявами гіперпролактинемії є: порушення репродуктивної системи, в тому числі ознаки розвитку вторинного гіпогонадотропного гіпогонадізму, сексуальна дисфункція, психоемоційні розлади, ендокринно-обмінні порушення.

Порушення репродуктивної системи, асоційовані з гіперпролактинемією, у дівчат клінічно проявляються у вигляді первинної або вторинної аменореї (80 %), олігоопсоменореї, зниження лібідо, сухості слизової оболонки піхви, галактореї (78 %), безпліддя (70 %). Поєднання аменореї та галактореї в 70 % випадків обумовлене гіперпролактинемією. У пацієнок з гіперпролактинемією можуть реєструватися і патологічні зміни з боку молочних залоз: макромастія, масталгія, передчасні інволютивні процеси, доброякісні захворювання молочних залоз. Невиношування вагітності в ранні терміни гестації пов'язане зі зниженням рівня білкових і стероїдних гормонів трофобласта на тлі гіперпролактинемії [10].

Клінічні прояви гіперпролактинемії залежать від рівня концентрації пролактину (prolactin — PRL) у сироватці крові. Так, при помірному надлишку PRL (31–50 мкг/л) у дівчат-підлітків спостерігається збереження менструального циклу, вкорочення лютеїнової фази, недостатність функції жовтого тіла, можливі ановуляція та зниження лібідо, при рівні концентрації PRL 51–75 мкг/л — олігоменорея, а при значному підвищенні вмісту PRL (> 100 мкг/л) — галакторея, аменорея та формування гіпогонадізму.

У хлопців-підлітків спостерігаються зниження або відсутність лібідо, імпотенція, олігоспермія, передчасна еякуляція, гінекомастія, недостатній розвиток вторинних статевих ознак (мікрогеніталізм), рідше — галакторея. Характерною є резистентність до терапії тестостероном. Водночас можлива наявність синдрому ізольованого пубархе [7].

Індуковані гіперпролактинемією психоемоційні розлади характеризуються немотивованим астеничним синдромом, емоційною лабільністю, підвищеною дратівливістю, схильністю до депресивних реакцій, порушеннями пам'яті та концентрації уваги.

Основними проявами ендокринно-обмінних порушень є низькорослість, ожиріння, інсуліноре-

зистентність і остеопороз. Надлишок маси тіла відзначається більш ніж у половини хворих із гіперпролактинемією.

При об'ємному ураженні центральної нервової системи також маніфестують неврологічні ознаки, характер яких обумовлений особливостями експансії пухлини у структури головного мозку.

Пролактиноми є найбільш поширеними аденомами гіпофіза в дітей старшого віку. Їх питома вага у структурі аденом гіпофіза становить близько 50 %. Клінічна картина залежить від віку, статі дитини, об'єму й особливостей росту пухлини. Всупереч поширеній думці, гінекомастія не є патогномонічним проявом пролактиному. Характерною ознакою ураження центральної нервової системи при пролактиномах є загальномозкова симптоматика (головний біль, нудота, блювання), що не пов'язана з розміром пухлини і рівнем концентрації PRL, а зумовлена підвищенням внутрішньочерепного тиску. Головний біль частіше зустрічається у хлопчиків (67–77 %), ніж у дівчаток (17–30 %). Значне поширення пухлини за межі турецького сідла в основу головного мозку спричиняє судому, оклюзивну гідроцефалію, можливе залучення черепних нервів із формуванням осередкової симптоматики. Виникнення гострого крововиливу в аденому (гіпофізарної апоплексії) супроводжується швидким збільшенням її об'єму і непритомністю, часто з фатальними наслідками [6]. Порушення зору, від зниження кольорового сприйняття, скотом, квадрантного порушення зору до бітемпоральної геміанопсії, спостерігаються при супраселлярному поширенні пухлини та компресії хіазми зорових нервів; окулоухові розлади (офтальмоплегія, диплопія, птоз) — при параселлярній інвазії пухлини в кавернозні синуси; розвиток ліквореї та назальної кровотечі — при інфраселлярному розростанні пухлини та пошкодженні діафрагми турецького сідла [8].

Діагностика та диференціальна діагностика

Для виключення ановуляції у дівчат-підлітків, спричиненої гіперпролактинемією, що характеризується інтервалом між менструальними циклами понад 45 днів або аменореєю понад три місяці, необхідно провести комплексне обстеження [17]:

1. Отримання докладних даних із анамнезу життя з акцентом на дієтичні уподобання, розлади харчової поведінки, ставлення до фізичних вправ і спортивних тренувань, психологічні особливості особистості (перфекціонізм і висока потреба у суспільному схваленні, амбіції та надвисокі вимоги щодо себе та інших), коливання маси тіла, якість сну, стресорний вплив, емоційну лабільність, менструальний щоденник, наявність переломів і зловживання психоактивними речовинами, дані родинного анамнезу щодо харчових і репродуктивних розладів.

2. Повне фізикальне обстеження, в тому числі гінекологічний огляд (зовнішній та, в окремих випадках, бімануальний), з метою оцінити можливість органічної етіології аменореї (рівень доказовості 1).

3. Рекомендується лабораторний скринінг із залученням загального аналізу крові, біохімічного дослідження крові з визначенням електролітів (калію, натрію, хлору, магнію), глюкози, бікарбонату, азоту сечовини крові, креатиніну, С-реактивного протеїну; гормональне обстеження (β -хоріонічний гонадотропін людини для виключення вагітності, тиреотропний гормон (ТТГ), вільний тироксин (вТ4), пролактин (PRL), лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), естрадіол (E2) та антимюллерів гормон (АМГ), тестостерон (Т), дегідроепіандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-гідроксипрогестерон (17-ОНП) (рівень доказовості 1).

Основним критерієм діагностики гіперпролактинемії є концентрація PRL у сироватці крові, що вище від верхньої межі фізіологічної норми. Референтні значення вмісту пролактину надані в табл. 1.

Забір крові для дослідження концентрації PRL здійснюють у ранковій годині доби, зазвичай через 3–4 години після того, як пацієнт прокинувся. Для діагностики гіперпролактинемії досить одного дослідження вмісту PRL у сироватці крові (рівень доказовості 1). Динамічне дослідження концентрації PRL з розведенням досліджуваної сироватки крові рекомендується тільки в тих випадках, коли спостерігається невідповідність об'єму пухлини та рівня концентрації PRL (рівень доказовості 1). Hook-effect (ефект петлі) спостерігається при надзвичайно високих концентраціях PRL у сироватці крові, зазвичай при гігантських пролактиномах. Значна кількість циркулюючого PRL призводить до перенасичення наявних антитіл при імуноферментативному аналізі, недооцінці загальної кількості PRL та хибнозанижених показань. Розвиток ефекту петлі слід виключати у пацієнтів з макроаденомами (≥ 30 мм) гіпофіза

у разі фізіологічного та незначно підвищеного рівня PRL (≤ 250 нг/мл) [33].

У пацієнтів з безсимптомною гіперпролактинемією рекомендується визначення макропролактину (рівень доказовості 3). Макропролактинемія серед пацієнтів з гіперпролактинемією зустрічається у 10–46 % випадків [32].

У дівчат-підлітків з синдромом аменореї рекомендується диференціювати гіперпролактинемію з іншими причинами ановуляції (табл. 2).

4. Після встановлення патологічного характеру гіперпролактинемії всім хворим рекомендується проведення візуалізації гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, методом вибору якої є магнітно-резонансна томографія (МРТ) з контрастним підсиленням (її діагностична цінність становить 83–87 %) (рис. 1, 2).

Проведення магнітно-резонансної томографії головного мозку (зі зрізами гіпофіза та контрастуванням) показано пацієнтам з даними анамнезу щодо наявності сильних або постійних головних болів; постійного блювання (несамоіндукованого); зміни зору, полідипсії або поліурії, латеральних неврологічних ознак; клінічних симптомів та/або лабораторних результатів, що свідчать про дефіцит або надлишок гормонів гіпофіза (рівень доказовості 1).

Для якісної МРТ-діагностики мікроаденом гіпофіза сьогодні використовується система комп'ютерної діагностики мікроаденом гіпофіза (Pituitary microadenoma computer-aided diagnosis (PM-CAD) system). PM-CAD показала діагностичну точність 94,36 % та показник AUC 98,13 % у наборі даних тестування [19].

5. Всім дівчатам-підліткам з аменореєю понад 6 місяців, а також при лікуванні з приводу гіпогонадізму екзогенними гонадотропінами рекомендується проведення денситометрії (рівень доказовості 2).

Таблиця 1. Уміст пролактину в сироватці крові у здорових дітей і дорослих

Вік і стать	Концентрація пролактину	
	мМО/л*	мкг/л
Діти до 10 років	91–526	1,91–11,05
Дівчата 11–18 років за стадією статевого розвитку за J. Tanner:		
— I	308–412	3,6–12
— II	120–208	2,6–18
— IV–V	244–308	3,2–20
Хлопці 11–18 років за стадією статевого розвитку за J. Tanner:		
— I	220–260	≤ 10
— II	220–260	$\leq 6,1$
— IV–V	220–260	2,8–11
Жінки репродуктивного віку	61–512	1,28–10,75
Вагітність 12 тижнів	500–2000	10,5–42
Вагітність 12–28 тижнів	2000–6000	42–126
Вагітність 29–40 тижнів	4000–10 000	84–210
Постменопауза (старше 45 років)	64–354	1,34–7,43
Чоловіки	58–475	1,22–9,98

Примітка: * — 1 мМО/мл = 21,2 нг/мл (WHO Standard 84/500).

Лікування

Основними напрямками лікування гіперпролактинемії є: відновлення та підтримання нормальної функції статевих залоз; відновлення фертильності; профілактика остеопорозу. При наявності пухлини гіпофіза, крім медикаментозного лікування, використовують оперативне втручання та променеву терапію. Однак оперативне втручання та променева терапія не є методами первинного вибору ведення хворих із пролактинсекретуючими аденомами гіпофіза, перевага передусім віддається медикаментозній терапії.

Основними показаннями для проведення лікування гіперпролактинемії вважають наявність олігоменореї в дівчат і андрогенної недостатності у хлопців-підлітків, галактореї, значного об'єму пухлини, особливо в випадках із порушенням зору. Вважають, що макропролактинемія та безсимптомні мікропролактиніоми не вимагають специфічного лікування (рівень доказовості 2). Диференційований підхід до вибору методів лікування гіперпролактинемії наведений на рис. 3.

Консервативне лікування з використанням агоністів дофамінових рецепторів

Методом первинного вибору медикаментозного лікування патологічної гіперпролактинемії є терапія агоністами дофамінових рецепторів (рівень доказовості 1). Найбільш часто використовуваними АДР при

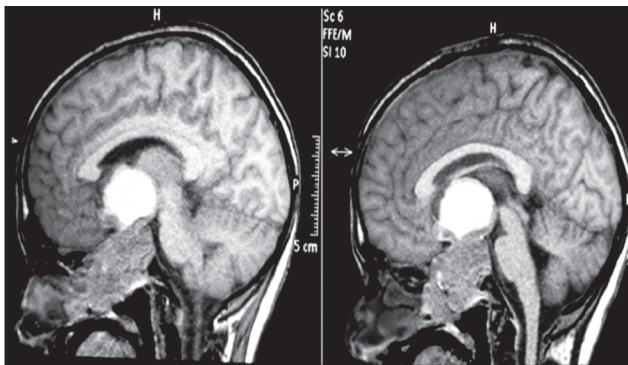


Рисунок 1. Сагітальний розріз МРТ, що показує інвазивні утворення в селярній, надселярній та інфраселярній ділянках [8]

лікуванні гіперпролактинемії є бромокриптин (BRC), каберголін (CAB), перголід, квінаголін, їх середні терапевтичні дози надані в табл. 3.

Бромокриптин, каберголін, перголід і квінаголін взаємодіють з D₂-рецепторами дофаміну, які експресують на лактотрофах гіпофіза, що призводить до репресії транскрипції гена PRL. Агоністи дофамінових рецепторів також інгібують мітоз лактотрофів та індукують розвиток периваскулярного фіброзу, обумовлюючи регрес пухлини. Рекомендується використовувати каберголін, який має найбільшу селективність і афінітет до D₂-рецепторів і значно виражену пролактинзнижувальну дію порівняно з іншими агоністами дофамінових рецепторів (рівень доказовості 1). Перший клініко-морфологічний ефект терапії агоністами дофамінових рецепторів може відзначитися вже через 6–8 тижнів від початку курсу лікування.

Агоністи дофамінових рецепторів є золотим стандартом при лікуванні гіперпролактинемії. Проте частка людей не реагують задовільно на ці лікарські засоби. Показано, що у 20 % хворих з макропролактиніомами і у 10 % пацієнтів з мікропролактиніомами на тлі лікування АДР рівень концентрації PRL може залишатися вищим від фізіологічної норми.

Двома основними несприятливими прогностичними факторами формування медикаментозної резистентності є чоловіча стать та інвазивність пухлини. Існує низка потенційних механізмів для пояснення стійкості до АДР. Стійкість до АДР у більшості випадків пов'язана зі зниженням транскрипції гена D₂R, що призводить до 4-кратного зменшення кількості D₂R на клітинній мембрані. Крім того, спостерігається зниження білка G, який з'єднує D₂R з аденілатциклазою, що ще більше зменшує здатність дофаміну пригнічувати секрецію PRL.

Шуман Ванг та співавт. [35] продемонстрували, що підвищення експресії MAPK11 або MAPK14 (за рахунок активації шляху р38 MAPK) також може призвести до стійкості до бромокриптину при пролактиніомах.

Пацієнти, які на початку лікування реагують на АДР, пізніше рідко можуть стати резистентними до цих препаратів [24]. Найчастіше даний ефект відбувається через недотримання правил прийому препарату,

Таблиця 2. Диференціальна діагностика гіперпролактинемії з іншими причинами ановуляції [17]

Тип захворювання	ЛГ (МО/л)	ФСГ (МО/л)	ЛГ/ФСГ	Е2 (пг/мл)	П4 (нг/мл)	АМГ (нг/мл)	PRL (нг/мл)	ТТГ (мг/дл)	вТ4 (мг/дл)	ДГЕА-С (мг/дл)	17-ОНП (нг/дл)	Т (нг/дл)
Гіперпролактинемія	< 10	< 10	ЛГ < ФСГ	< 50	< 1	N	↑	N/↑	N	N/↑	N	N
Функціональна гіпоталамічна аменорея	< 10	< 10	1	< 50	< 1	> 1	N/↓	N/↓	N	N	N	N/↓
Первинний гіпогонадізм	> 15	> 15	ФСГ > ЛГ	< 50	< 1	< 0,5	N	N/↑	N/↓	N	N	N/↓
Синдром полікістозних яєчників	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	< 1	N/↑	N/↑	N	N	N/↑	N	N/↑
Вроджена гіперплазія кори наднирників, неklasична форма	< 15	< 10	ЛГ > ФСГ	< 50	≤ 1	N	N	N	N	N/↑	↑	↑

Примітка: N – значення показника в межах референсного діапазону; П4 – прогестерон.

рідко — внаслідок можливої подальшої малігнізації пролактиноми. У деяких випадках розвиток резистентності до АДР обумовлений одночасним застосуванням замісної гормональної естрогенової чи тестостеронової терапії [28].

Для визначення стійкості до терапії агоністами дофаміну були запропоновані різні довільні концепції. Сьогодні багато експертів прийняли твердження, запропоноване М.Е. Molitch [26], яке включає нездатність нормалізувати рівень PRL і зменшити розмір

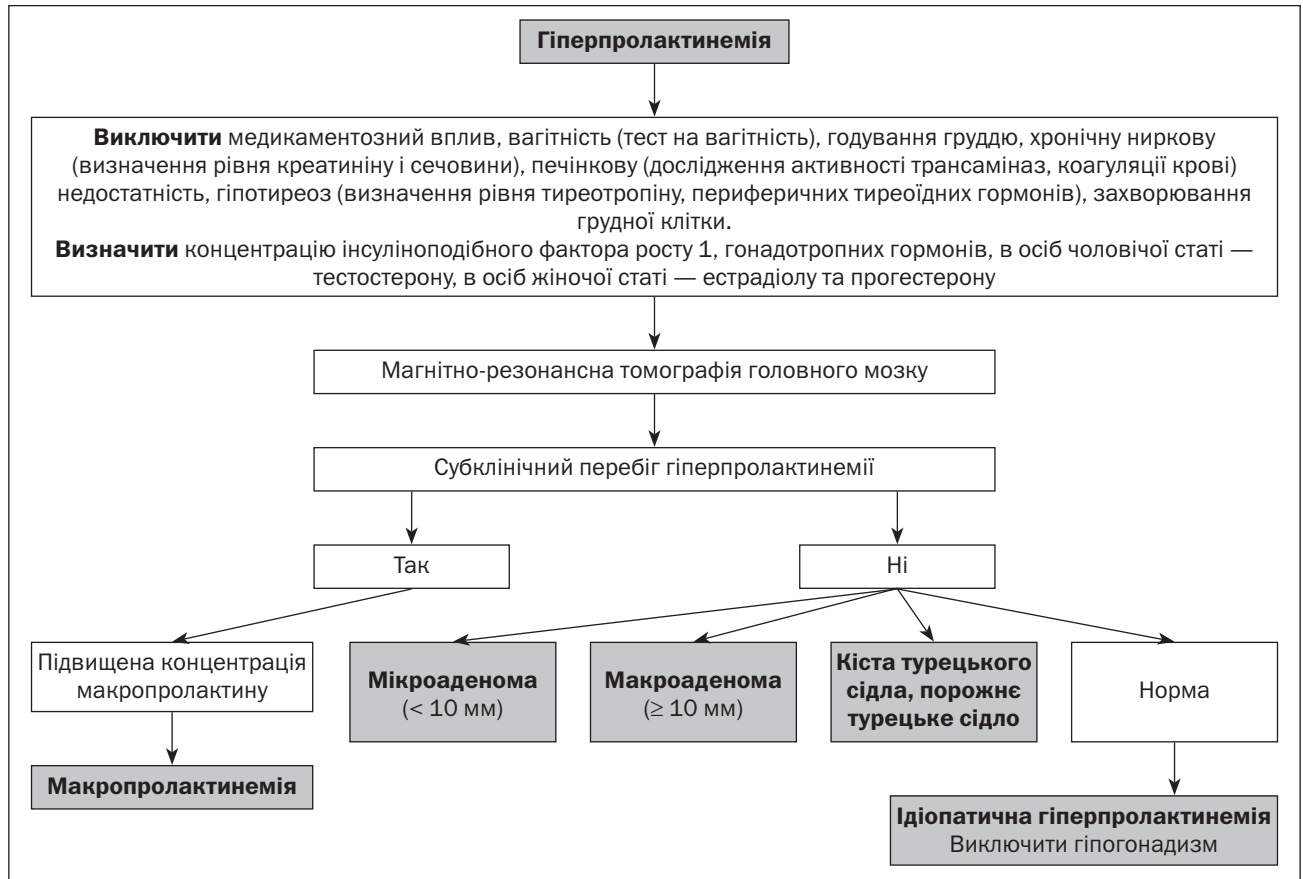


Рисунок 2. Алгоритм діагностики і диференціальної діагностики синдрому гіперпролактинемії

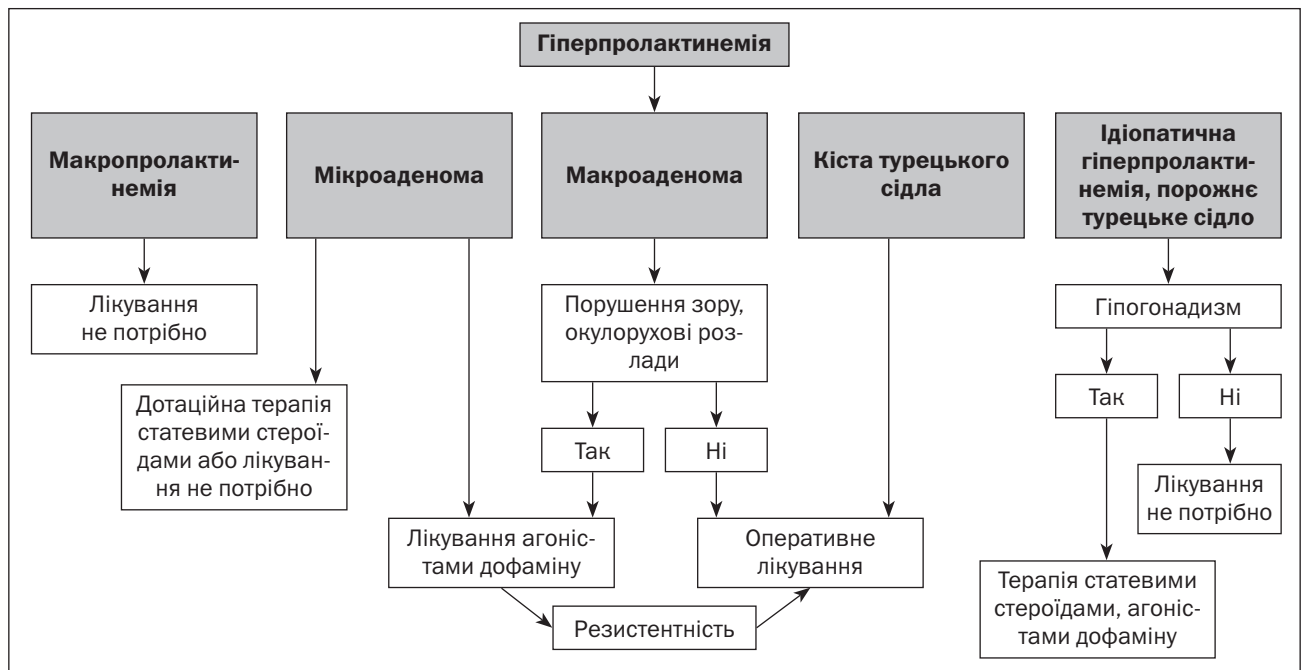


Рисунок 3. Диференційований підхід до вибору методів лікування гіперпролактинемії

Таблиця 3. Агоністи дофамінових рецепторів

Лікарський засіб	Терапевтична доза	Побічні ефекти
Бромокриптин	2,5–15 мг/добу	Нудота, блювання, біль у животі
Каберголін	0,5–3,5 мг/тиждень	Ортостатична гіпотензія, кальцифікації клапанів аорти
Перголід мезилату	50–250 мкг/добу	Загострення психозів, зміни настрою, кальцифікації клапанів аорти
Квінаголін	0,03–0,5 мг/добу	Головний біль, сонливість, запаморочення або непритомність, втомлюваність або слабкість

макропролактиноми на $\geq 50\%$ від початкових параметрів за допомогою максимальних звичайних доз медикаментів (7,5 мг/добу бромокриптину, 225 мкг/добу хінаголіду або 2,0 мг/тиждень каберголіну). Загальна поширеність стійкості до BRC становить 20–30 % та для САВ — близько 10 % [22]. Стійкість до хінаголіду встановити складніше, оскільки немає великих опублікованих метааналізів клінічних випробувань, у яких хінаголід призначався як монотерапія. У метааналізі, що порівнює вплив бромокриптину та хінаголіду на супресію гіперпролактинемії, не було виявлено значних відмінностей між обома препаратами, хоча повідомлялося, що хінаголід може призначатися значній частині пацієнтів, резистентних до бромокриптину [4].

Лікування медикаментозно-стійких пролактином включає кілька варіантів ведення. Хворим, які перебували на лікуванні бромокриптин, призначають каберголін, що нормалізує рівень пролактину у 80 % випадків (рівень доказовості 1). При резистентних до медикаментозного лікування і злоякісних пролактиномах у разі відсутності побічних ефектів рекомендується збільшення дози АДР до максимальних значень, із розрахунку на можливість подальшого її зниження. Таким пацієнтам рекомендується періодичний ехокардіографічний моніторинг через можливий ризик фіброзу клапанів серця. Водночас підтримання максимальних доз САВ на рівні 3,5 мг/тиждень може призвести до прогресивного гормонального контролю у значній частині пацієнтів. Повна резистентність до САВ зустрічається досить рідко.

Консервативне лікування з використанням лікарських засобів інших груп

Злоякісний перебіг макропролактином може стати показанням для призначення алкілуючої речовини темозоломід (рівень доказовості 3) [5].

Для лікування гіпогонадізму та відновлення фертильності й індукції овуляції у пацієток з гіперпролактинемією рекомендоване призначення кломіфену цитрату, гонадотропінів або пульсуючої терапії гонадоліберинами [18].

Використання антагоністів естрогенових рецепторів в минулому не досягло особливого успіху. Лікування тамоксифеном пацієнтів з бромокриптин-резистентною пролактиномою викликало лише помірне зниження концентрації пролактину [5].

Нещодавно Хуа Гао та співавт. [15] повідомили про деякі пролактин-знижувальні ефекти фулвестранту,

нового антагоніста естрогенових рецепторів, у клітинних лініях гіпофіза і на моделі щурів, але досі невідомо, чи зможе це з'єднання повернути резистентність до АДР при пролактиномах у людини. Цікавим є той факт, що у чоловіків з резистентною макропролактиномою та гіпогонадізмом було показано, що додавання тестостерону ще більше підвищує медикаментозну резистентність до АДР, а використання анастрозолу, інгібітора ароматази, дозволило значно знизити концентрацію пролактину при нижчих дозах каберголіну.

Прогнозування та менеджмент медикаментозно-резистентних пролактином до АДР залишається не до кінця вивченою проблемою, а контролюючі молекулярні механізми мають складні багатоканальні шляхи за межами активації D_2R .

Інноваційним впровадженням в лікуванні пролактином є пошук нових терапевтичних методів, які перешкоджають ангиогенезу або проліферації клітин, таргетна терапія, що, наприклад, заснована на різних рівнях специфічної експресії кількох підтипів рецепторів ErbB у пролактиномах, які по-різному пов'язані з інвазією пухлини та відповіддю на АДР [10].

Цзигао Ван та співавт. [36] за допомогою біоінформаційного аналізу ідентифікували мкРНК, пов'язані з інвазивністю пролактинсекретуючих пухлин, з визначенням 20 генів-концентраторів. Для активованих мкРНК гени-концентратори включали: *RHOV*, *PTPN11*, *SNAI2*, *UBE2D1*, *SFI1*, *PDPN*, *NUP43*, *YY1*, *HIF1A* та *SNRPD3*. Для супресованих мкРНК гени-концентратори були представлені *EGFR*, *CTNNB1*, *ESR1*, *CDKN1A*, *CCND1*, *CYCS*, *DNAJC10*, *IL8*, *CUL3* та *IGF1R*. Серед цих генів *EGFR* (ген рецептора епідермального фактора зростання) продемонстрував найвищий ступінь впливу, і це передбачає, що саме *EGFR* може бути ключовою мішенню таргетної терапії, пов'язаною з подоланням агресивності пролактином.

Хіденорі Фукуока та співавт. [13] продемонстрували супресивну дію лапатинібу, інгібітора тирозинкінази, на пролактин-секретуючі пухлини у щурів, а також на експресію та секрецію мРНК пролактину в культурах клітин пролактиноми людини *in vitro*.

Оделія Купер та співавт. [10] вперше повідомили в пілотному дослідженні про сприятливий вплив лапатинібу на рівень пролактину та об'єм пухлин у 2 суб'єктів з макропролактиномою, які були стійкі до високих доз каберголіну.

Висока експресія рецепторів соматостатину підтипів 2 і 5 також була виявлена при деяких резистентних

пролактиномах і може корелювати з позитивною відповіддю на терапію, що поєднує каберголін і октреотид [14]. Оскільки система трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ймовірно, бере участь у дофамінергічних функціях інгібіції та зростання лактотрофів, а TGF- $\beta 1$ експресує у пролактиномах, особливо резистентних [20], вплив на дану ланку патогенезу може стати перспективним лікуванням, що подолає резистентність до АДР. Нещодавно було продемонстровано, що введення *in vivo* кількох аналогів тромбоспондину 1 (TSP1), природного активатора TGF- $\beta 1$, здатне протидіяти розвитку гіперпролактинемії, індукованої естрадіолом, у щурів [27].

Хірургічне лікування

Відсутність ефективності терапії високими дозами каберголіну або непереносимість карберголіну є показаннями для оперативного лікування (рівень доказовості 2). Також показаннями для проведення оперативного втручання при пухлинах хіазмально-селярної ділянки є: зниження гостроти зору та звуження його полів, обумовлені здавленням пухлиною зорового перехресту і зорових нервів; порушення функції окуломохових нервів у зв'язку зі здавленням їх пухлиною; крововилив у пухлину.

Гігантські пролактиноми — це пухлини, що локалізовані більш ніж на 40 мм від середини *jugum sphenoidale* або розміщені в межах 6 мм від отвору Монро та потребують комбінованого лікування [29].

У разі екстраселярної локалізації аденоми слід уникати хірургічного втручання [9].

Методом вибору при лікуванні аденом гіпофіза та інших об'ємних утворень хіазмально-селярної ділянки є трансфеноїдальне хірургічне втручання: мікрохірургічні й ендоскопічні методи. При неможливості проведення трансфеноїдального втручання застосовується транскраніальний оперативний доступ [30]. В осіб із гіперпролактинемією, індукованою лікарськими засобами, рекомендується відміна причинно-значущого препарату або його заміна на альтернативний засіб протягом трьох діб з подальшим повторним визначенням рівня PRL у сироватці крові. У випадках, коли відміна препарату неможлива, проводять MPT гіпоталамо-гіпофізарної ділянки головного мозку (рі-

вень доказовості 2). Гіперпролактинемія, індукована лікарськими засобами, не вимагає медикаментозного лікування (рівень доказовості 2). Тільки при неможливості відміни причинно-значущого препарату рекомендується обережне призначення АДР (рівень доказовості 3).

Променева терапія

Хоча променева терапія (ПТ) використовується сьогодні набагато рідше, ніж у минулому, вона все ж таки може бути останнім методом вибору для медикаментозно-стійких пацієнтів, які зазнали невдалого хірургічного лікування і в яких спостерігається інвазивна чи прогресуюча пролактинома [24]. ПТ може досить ефективно контролювати зростання пухлини, але для досягнення максимального антисекреторного ефекту часто потрібно багато років, а нормалізація гіперпролактинемії відбувається лише в 1/3 випадків [16]. Доступно кілька методик доставки радіотерапевтичної речовини. При лікуванні неоперабельної пролактиноми як звичайна фракціонована променева терапія, так і стереотаксична радіохірургія дозволяють нормалізувати рівні пролактину з однаковою швидкістю: у 20–40 % пацієнтів протягом середнього катamnестичного спостереження 3–10 років [31].

При додаванні медикаментозної терапії нормалізація пролактину може бути остаточно досягнута у 80–90 % пацієнтів. Показана ефективність радіонуклідної терапії пептидних рецепторів октреотидом 111-індія ДТРА у пацієнтів з гігантськими пролактиномами, резистентними до каберголіну та октреотиду [3].

Гіпопігуїтаризм є очікуваним результатом променевої терапії. Загальна частота інших побічних ефектів, пов'язаних із ПТ, є низькою. [21].

Прогноз

Прогноз перебігу пролактином є сприятливим і ґрунтується на результатах динамічного спостереження та наявності маркерів агресивності даної аденоми (табл. 4).

Повна тривала ремісія при мікроаденомах становить 61,1 %, при макроаденомах — 26,2 %.

При плануванні вагітності у молодій медикаментозно-резистентної пацієнтки з макропролактиною

Таблиця 4. Маркери агресивності пролактином [11]

Маркер агресивності	Клінічна асоціація
Ki-67MIB-1 LI	Асоціація з резистентністю до агоністів дофамінових рецепторів Немає зв'язку з розміром пухлини Асоціація зі зляккісною прогресією Висока кореляція з інвазивністю
PCNA (Proliferating cell nuclear antigen — ядерний антиген проліферуючих клітин)	Асоціація з рецидивом пухлини
Циклін D1	Асоціація з агресією пухлини
Циклін E	Високий рівень при макропролактиномах
Комплекс E-кадгерін/катенін/p120	Зниження при інвазивних пролактиномах

необхідно враховувати можливий ризик зростання пухлини під час гестації, який виникає приблизно у 30 % випадків, якщо пухлина не була зменшена у розмірі попередніми консервативними та/або хірургічними методами лікування [25].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Abaturov OE, Nikulina AO, Petrenko LL. *Acromegaly and pituitary gigantism in children*. Kyiv: Logos; 2020. 98 p. (in Ukrainian).
2. Tronko MD, Antipkin YG, Kaminsky VV, et al. *National Consensus on the Management of Patients with Hyperprolactinemia 2016. Medical aspects of women's health*. 2017;(106):32-42. (in Ukrainian).
3. Baldari S, Ferrau F, Alafaci C, et al. *First demonstration of the effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with 111In-DTPA-octreotide in a giant PRL-secreting pituitary adenoma resistant to conventional treatment*. *Pituitary*. 2012 Dec;15 Suppl 1:S57-60. doi: 10.1007/s11102-011-0373-5.
4. Barlier A, Jaquet P. *Quinagolide—a valuable treatment option for hyperprolactinaemia*. *Eur J Endocrinol*. 2006 Feb;154(2):187-95. doi: 10.1530/eje.1.02075.
5. Bengtsson D, Schröder HD, Andersen M, et al. *Long-term outcome and MGMT as a predictive marker in 24 patients with atypical pituitary adenomas and pituitary carcinomas given treatment with tomozolomide*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1689-98. doi: 10.1210/jc.2014-4350.
6. Bolyakov A, Paduch DA. *Prolactin in men's health and disease*. *Curr Opin Urol*. 2011 Nov;21(6):527-34. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834bdf01.
7. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. *Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach*. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul;31(7):506-10. doi: 10.3109/09513590.2015.1017810.
8. Chaurasia PK, Singh D, Meher S, Saran RK, Singh H. *Epistaxis as first clinical presentation in a child with giant prolactinoma: Case report and review of literature*. *J Pediatr Neurosci*. 2011 Jul;6(2):134-7. doi: 10.4103/1817-1745.92840.
9. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. *Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis*. *J Psychopharmacol*. 2012 May;26(5 Suppl):42-51. doi: 10.1177/0269881112442016.
10. Cooper O, Mamelak A, Bannykh S, et al. *Prolactinoma ErbB receptor expression and targeted therapy for aggressive tumors*. *Endocrine*. 2014 Jun;46(2):318-27. doi: 10.1007/s12020-013-0093-x.
11. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. *Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2473-2489. doi: 10.1210/jc.2018-00688.
12. Eren E, Yapıcı Ş, Çakır ED, Ceylan LA, Sağlam H, Tarm Ö. *Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases*. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(2):65-9. doi: 10.4274/jcrpe.v3i2.14.
13. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, et al. *HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy*. *Mol Endocrinol*. 2011 Jan;25(1):92-103. doi: 10.1210/me.2010-0353.
14. Fusco A, Lugli F, Sacco E, et al. *Efficacy of the combined cabergoline and octreotide treatment in a case of a dopamine-agonist resistant macroprolactinoma*. *Pituitary*. 2011 Dec;14(4):351-7. doi: 10.1007/s11102-008-0162-y.
15. Gao H, Xue Y, Cao L, et al. *ESR1 and its antagonist fulvestrant in pituitary adenomas*. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Mar 5;443:32-41. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.029.
16. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. *Advances in the treatment of prolactinomas*. *Endocr Rev*. 2006 Aug;27(5):485-534. doi: 10.1210/er.2005-9998.
17. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. *Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
18. Heidari Z, Hosseiniapanah F, Shirazian N. *Achievement of fertility in an infertile man with resistant macroprolactinoma using high-dose bromocriptine and a combination of human chorionic gonadotropin and an aromatase inhibitor*. *Endocr Pract*. 2010 Jul-Aug;16(4):669-72. doi: 10.4158/EP10026.CR.
19. Li Q, Zhu Y, Chen M, et al. *Development and Validation of a Deep Learning Algorithm to Automatic Detection of Pituitary Microadenoma From MRI*. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 29;8:758690. doi: 10.3389/fmed.2021.758690.
20. Li Z, Liu Q, Li C, et al. *The role of TGF- β /Smad signaling in dopamine agonist-resistant prolactinomas*. *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Feb 15;402:64-71. doi: 10.1016/j.mce.2014.12.024.
21. Loeffler JS, Shih HA. *Radiation therapy in the management of pituitary adenomas*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1992-2003. doi: 10.1210/jc.2011-0251.
22. Maiter D. *Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma*. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50. doi: 10.1159/000495775.
23. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. *Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
24. Molitch ME. *Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review*. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):516-524. doi: 10.1001/jama.2016.19699.
25. Molitch ME. *Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma*. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):R205-13. doi: 10.1530/EJE-14-0848.
26. Molitch ME. *Management of medically refractory prolactinoma*. *J Neurooncol*. 2014 May;117(3):421-8. doi: 10.1007/s11060-013-1270-8.
27. Recouvreux MV, Camilletti MA, Rifkin DB, et al. *The pituitary TGF β 1 system as a novel target for the treatment of resistant prolactinomas*. *J Endocrinol*. 2016 Mar;228(3):R73-83. doi: 10.1530/JOE-15-0451.
28. Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, et al. *Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels*. *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):383-90. doi: 10.1530/EJE-11-0656.
29. Shimon I, Sosa E, Mendoza V, et al. *Giant prolactinomas larger than 60 mm in size: a cohort of massive and aggressive prolactin-secreting pituitary adenomas*. *Pituitary*. 2016 Aug;19(4):429-36. doi: 10.1007/s11102-016-0723-4.
30. Trott JF, Schennink A, Petrie WK, Manjarin R, VanKlombenberg MK, Hovey RC. *Triennial Lactation Symposium: Prolactin: The multifaceted potentiator of mammary growth and function*. *J Anim Sci*. 2012 May;90(5):1674-86. doi: 10.2527/jas.2011-4682.

31. Vasilev V, Daly AF, Vroonen L, Zacharieva S, Beckers A. Resistant prolactinomas. *J Endocrinol Invest*. 2011 Apr;34(4):312-6. doi: 10.1007/BF03347092.
32. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, et al. 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 Mar-Apr;62(2):236-263. doi: 10.20945/2359-3997000000032.
33. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the Diagnostic Evaluation of Hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):7-19. doi: 10.1159/000499694.
34. Wang AT, Mullan RJ, Lane MA, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012 Jul 24;1:33. doi: 10.1186/2046-4053-1-33.
35. Wang S, Wang A, Zhang Y, et al. The role of MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) protein in dopamine agonist-resistant prolactinomas. *BMC Endocr Disord*. 2021 Nov 23;21(1):235. doi: 10.1186/s12902-021-00900-9.
36. Wang Z, Gao L, Guo X, Feng C, Deng K, Lian W, Xing B. Identification of microRNAs associated with the aggressiveness of prolactin pituitary tumors using bioinformatic analysis. *Oncol Rep*. 2019 Aug;42(2):533-548. doi: 10.3892/or.2019.7173.

Отримано/Received 07.12.2021

Рецензовано/Revised 23.12.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.01.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
 Anna Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>.
 Tetiana Alieinykova, radiologist of the highest category, Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov¹, A.O. Nikulina¹, T.D. Alieinykova²

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise "City Children's Clinical Hospital 6" of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Clinical features of hyperprolactinemia in children: modern methods of diagnosis and treatment

Abstract. Hyperprolactinemia is a common endocrine disease that can be associated with significant morbidity and disability in the population. A systematic review of literature sources on the diagnosis and treatment results in patients with hyperprolactinemia, including drug-resistant micro- and macroadenomas of the pituitary gland, was carried out in order to highlight the most significant practical recommendations. The purpose of this literature review is to provide algorithms for differential diagnosis and clinical observation of patients, to compare the efficacy and side effects of drugs, surgeries, and radiation therapy in the treatment of hyperprolactinemia. Prolactinomas are the most common pituitary adenomas in older children. Their share in the structure of pituitary adenomas is about 50 %. The clinical picture depends on the age, sex of the child, volume and characteristics of tumor growth. The leading clinical manifestations of hyperprolactinemia are disorders of the reproductive system, including signs of the development of secondary hypogonadotropic hypogonadism, sexual dysfunction, psychoemotional disorders, and endocrine and metabolic disorders. The main criterion for the diagnosis of hyperprolactinemia is the concentration of prolactin

in the blood serum, which is above the upper limit of the physiological norm. The primary step in the treatment of patients with pituitary macroadenoma is to control the compression effects of the tumor, including compression of the optic chiasm, followed by restoration of gonadal function. The main areas of treatment for hyperprolactinemia are restoration and maintenance of the normal function of the gonads; restoration of fertility; prevention of osteoporosis. Dopamine receptor agonists are the gold standard in the treatment of hyperprolactinemia. However, some people do not respond satisfactorily to these drugs. In this case, in the presence of pituitary tumors, in addition to drug treatment, surgery and radiation therapy are used. But surgery and radiation therapy are not the primary methods of choice for the management of patients with prolactin-secreting pituitary adenomas; first of all, preference is given to drug therapy. The prognosis of the course of prolactinomas is favorable and is based on the results of dynamic observation and the presence of markers of the aggressiveness of this adenoma.

Keywords: hyperprolactinemia; prolactinoma; dopamine receptor agonists; treatment; review