Здоров'я дитини

Огляд літератури / Review of Literature

УДК 616.432-008.6-006-053.2-02-092-07 DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.8.2021.248708

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О., Русакова О.О.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Етіопатогенетичні особливості гіперпролактинемії в дитячому віці

For citation: Zdorov´e Rebenka. 2021;16(8):529-536. doi: 10.22141/2224-0551.16.8.2021.248708

Резюме. *Останніми роками проблема гіперпролактинемії в дитячому віці залишається актуальною, тому що остання належить до найбільш поширеної патології гіпоталамо-гіпофізарної системи, спричинюючи порушення фертильності та репродуктивної функції в дорослому віці. За даними популяційних досліджень, її зустрічальність становить 0,5 % у представниць жіночої статі, перевищуючи цей показник в 10 разів порівняно з особами чоловічої статі. Пролактин надає імуномодулюючий ефект, посилюючи проліферацію лімфоцитів, фагоцитарну здатність макрофагів, синтез імуноглобуліну А, знеболюючий ефект; сприяє постнатальному росту тіла, індукуючи активність генів, асоційованих зі зростанням; активує проліферацію кератиноцитів, епітеліальних клітин передміхурової залози; бере участь у регуляції обміну речовин, водно-електролітного балансу, інгібуючи екскрецію іонів калію і натрію нирками; впливає на поведінку людини, прискорюючи нейрогенез, запам'ятовування, навчання та забезпечуючи нейропротекцію; індукує продукцію сурфактанта; стимулює ліпогенез. Рівень пролактину підвищується внаслідок фізіологічної гіперестрогенемії, що блокує інгібуючий вплив дофаміну на секрецію пролактину та відбувається при лактації, вагітності й деяких інших фізіологічних станах. Патологічна гіперпролактинемія трапляється у дітей із вторинним гіпогонадотропним гіпогонадизмом, органічними ураженнями супраселярної ділянки головного мозку та може мати вторинний (симптоматичний) характер. В етіологічній структурі синдрому гіперпролактинемії найбільша питома вага в дітей та підлітків (у 60 % випадків) належить пролактиномам (аденомам гіпофіза, що секретують пролактин), ідіопатичній гіперпролактинемії (у 22,7 %) та ятрогенній гіперпролактинемії, що індукована прийомом лікарських засобів (у 6,4 % випадків). З огляду на те, що левова частка гіперпролактинемій у дитячому віці пов'язана з наявністю пролактином гіпофіза, що характеризуються латентним поступовим прогресуванням репродуктивних порушень, процесів зростання та неврологічної симптоматики, метою даної статті є зосередження уваги практикуючих лікарів на плейотропності дії пролактину в організмі, що контролює понад 300 біологічних функцій, епідеміологічних, етіологічних і патогенетичних механізмах, особливостях клінічної класифікації гіперпролактинемій для формування сучасного уявлення стосовно зазначеної проблеми.*

Ключові слова: *пролактин; гіперпролактинемія; пролактиноми; гіпогонадизм; діти*

Вступ

Гіперпролактинемія (МКХ-10: E.22.1) — це стан, що характеризується стійкою надмірною продукцією гормону пролактину (prolactin, PRL). Розрізняють фізіологічну гіперпролактинемію, яка спостерігається протягом сну (незалежно від часу доби), стресових станів, при фізичних перевантаженнях, гіпоглікемії, надлишковому прийомі білкової їжі, в ранньому неонатальному періоді, в осіб жіночої статі під час статевого акту, вагітності (у середньому рівень пролактину підвищується в 7—10 разів), протягом 3—4 тижнів після пологів, у період лактації, в пізню фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу і загалом при подразненні ареол молочних залоз, і патологічну гіперпролактинемію [20].

Епідеміологія

Поширеність патологічної гіперпролактинемії в людській популяції становить 0,5 % серед осіб жіночої статі та 0,07 % серед осіб чоловічої статі. Надлишок

© 2021. 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: Абатуров Олександр Євгенович, доктор медичних наук, професор, завідуючий кафедрою педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: alexabaturov@i.ua
For correspondence: Oleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: alexabaturov@i.ua
Full list of authors information is available at the end of the article.

концентрації пролактину в сироватці крові визначається у 10 % дівчат із олігоменореєю, аменореєю, галактореєю й у юнаків із затримкою статевого розвитку або гіпогонадизмом. Вік хворих варіює в широкому діапазоні від до 2 до 80 років [25].

Етіологія та класифікація синдрому гіперпролактинемії

Патологічна гіперпролактинемія може бути викликана й обумовлена найрізноманітнішими як ендо-, так і екзогенними причинами.

Гіперпролактинемія — найбільш поширений у клінічній практиці гормональний дисбаланс гіпофізарного походження [4]. В етіологічній структурі синдрому гіперпролактинемії найбільша питома вага серед обстежених дітей і підлітків, за даними Erdal Eren та співавт. [12], належить пролактиномам (аденомам гіпофіза, що секретують PRL), а саме мікроаденомам (діаметром ≤ 10 мм) — в 32,6 % випадків, макроаденомам (≥ 10 мм) — в 27 %, ідіопатичній гіперпролактинемії — в 22,7 % та ятрогенній гіперпролактинемії, індукованій прийомом лікарських засобів, — в 6,4 % випадків. Частка інших, не зазначених у переліку, типів гіперпролактинемій становить 11,3 %.

Близько 90 % пролактином є невеликими, інтраселярними пухлинами, розміри яких надалі рідко збільшуються. Однак трапляються аденоми, що мають схильність до агресивного інвазивного зростання та здавлення життєво важливих структур головного мозку [7]. Злоякісні пролактиноми, резистентні до терапії та здатні до метастазування за межі центральної нервової системи, попадаються рідко [8].

Органічні ураження мозку негіпофізарної локалізації, в супраселярній ділянці, також можуть порушувати фізіологічний інгібіторний вплив гіпоталамуса на секрецію PRL і призводять до гіперпролактинемії за механізмом, що отримав назву «ефект лійки гіпофіза», або stalk-ефект [18]. Саме такий тип гіперпролактинемії, обумовлений компресією ніжки гіпофіза та деескалацією адекватного транспорту дофаміну, виникає за наявності доброякісного анатомічного утворення — кісти кишені Ратке (ККР) і формується внаслідок аномальної інволюції кишені Ратке в кісту, розміщену між адено- та нейрогіпофізом, з популяційною частотою зустрічальності, за даними автопсій, від 11 до 33 % випадків [34].

При ККР спостерігається помірне підвищення рівня пролактину (не більше ніж 5000 мОд/л). Іноді відзначається поєднання ККР з пролактиномою, рівень пролактину при цьому може досягати значних цифр (понад 10 000 мОд/л) [2].

В основі класифікації гіперпролактинемічних станів у дітей, запропонованої І.І. Дєдовим, Г.А. Мельниченко, Т.І. Романцевою [3], лежить етіологічний принцип кластеризації захворювань.

Класифікація синдрому гіперпролактинемії (модифікація класифікації Дєдова І.І., Мельниченко Г.А., Романцевої Т.І., 2001)

1. Гіперпролактинемічний гіпогонадизм

1.1. Пролактиноми (макроаденоми, мікроаденоми)

1.2. Ідіопатична гіперпролактинемія (синдром передбачуваної аномальної гіперсекреції дофаміну)

2. Гіперпролактинемія в поєднанні з іншими захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи

2.1. Гормонально-активні аденоми гіпофіза (змішана СТГ/PRL-секретуюча аденома гіпофіза; аденома гіпофіза СТГ/АКТГ- або ЛГ/гонадотропін-секретуюча (клінічно гормонально-неактивна))

2.2. Гормонально-неактивні пухлини і псевдопухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (краніофарингіома, інтраселярна гермінома, інтраселярна менінгіома, гамартома, гліома, пухлина III шлуночка головного мозку, метастазування, інтраселярна кіста, кіста кишені Ратке, псевдопухлина мозку)

2.3. Синдром порожнього турецького сідла

2.4. Системні інфільтративні захворювання з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (гістіоцитоз Х, саркоїдоз, туберкульоз, сифіліс тощо)

2.5. Патологія судин головного мозку (артеріовенозні мальформації, аневризма внутрішньої сонної артерії, хронічна внутрішньочерепна гіпертензія)

2.6. Променеві, хірургічні та інші травмуючі ушкодження гіпоталамо-гіпофізарної зони (опромінення гіпоталамічної області, пошкодження ніжки гіпофіза)

2.7. Лімфоцитарний гіпофізит

3. Симптоматична гіперпролактинемія

3.1. Ураження периферичних ендокринних залоз і гормонозалежних органів (первинний гіпотиреоз (синдром Ван Віка — Росса — Хенесса), синдром полікістозних яєчників, ендометріоз, хвороба Іценка — Кушинга, недостатність кори надниркових залоз, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, множинна ендокринна неоплазія I типу, пухлини, що продукують естрогени, хронічний простатит)

3.2. Медикаментозна гіперпролактинемія

3.3. Нервово-рефлекторна гіперпролактинемія (пошкодження грудної клітки, оперізуючий лишай)

3.4. Ниркова, печінкова недостатність

3.5. Спадкові захворювання (фенілкетонурія)

3.6. Психогенна гіперпролактинемія (деякі форми шизофренії, епілепсія, панічні розлади)

4. Позагіпофізарна продукція пролактину (ектопована секреція гормонів апудомами, лімфоцитами, ендометрієм, легенями)

5. Безсимптомна гіперпролактинемія

6. Змішані форми

Прийом деяких лікарських засобів може призвести до розвитку гіперпролактинемії [9, 16, 17, 31].

Лікарські препарати, що індукують продукцію пролактину

1. Блокатори D_2-рецепторів дофаміну

1.1. **Нейролептики з груп: фенотіазидів** (терален, тизерин, неулептил, мажептил, мелерил, сонапакс, аміназин, трифтазин, перфеназин), **бутирофенону** (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), **тіоксантену** (хлорпротиксен, флюанксол, клопіксол), **бензамідів** (сульпірид, еглоніл); **дифенілбутилпіперидину** (пімозид)

1.2. **Протиблювотні засоби** (домперидон, метоклопрамід, реглан, церукал)

2. Ліки, що виснажують запаси дофаміну в ЦНС (резерпін)

3. Інгібітори синтезу дофаміну (метилдопа, карбідопа, леводопа, бенсеразид)

4. Агоністи μ-опіоїдних рецепторів, які гальмують метаболізм дофаміну та його секрецію в серединному підвищенні гіпофіза (опіати, морфін, героїн, кокаїн, спірадолін)

5. Антагоністи гістамінових H_2-рецепторів (циметидин, ранітидин, фамотидин)

6. Антагоністи гістамінових H_2-рецепторів і D_2-рецепторів дофаміну (атиповий нейролептик рисперидон)

7. Трициклічні антидепресанти, інгібітори захоплення моноаміноксидази (амітриптилін, анафраніл, оксепін, меліпрамін)

8. Активатори експресії гена пролактину, що виснажують запаси дофаміну (естрогени — гормональні контрацептиви)

9. Стимулятори серотонінергічної системи, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (амфетаміни, галюциногени, моклобемід, дезиміпрамін, пароксетин)

10. Супресори продукції дофаміну (антагоніст кальцію — верапаміл)

Ген, хімічна будова, функції пролактину та контроль його секреції

Пролактин — це гормон, який належить до сімейства пролактиноподібних протеїнів. До цього молекулярного сімейства також відносяться соматотропін, проліферин і плацентарний лактоген. Гени, що кодують пролактин, соматотропін та плацентарний лактоген, виникли близько 400 мільйонів років тому внаслідок дуплікації загального гена.

У геномі людини ген *PRL*, що кодує експресію PRL, картований на 6-й хромосомі (6p22.2). Ген пролактину має розмір 10 kb і складається з 5 екзонів та 4 інтронів [26]. Транскрипція гена пролактину регулюється двома незалежними промоторними ділянками, відбувається короткими імпульсами, періодами мовчання, що перемежаються, і ця кінетика може бути змінена структурою промотора. Проксимальна ділянка промотора (5000 bp) відповідає за гіпофізарну специфічну експресію, тоді як промоторна ділянка, що знаходиться на протязі вище, відповідає за екстрагіпофізарну експресію. кДНК пролактину людини має довжину 914 нуклеотидів і містить відкриту рамку зчитування з 681 нуклеотиду та кодує прогормон пролактин із 227 амінокислот [24].

Молекула гормону PRL являє собою послідовність із 199 амінокислот, структура якої стабілізована трьома дисульфідними містками між цистеїновими залишками (Cys^4-Cys^{11}, Cys^{58}-Cys^{174} та Cys^{191}-Cys^{199}). Розрізняють чотири ізоформи PRL: малий мономер PRL (23 кДа), який становить 80–90 % загальної кількості PRL; великий димер PRL, що становить 10 % загального пулу PRL (50 кДа), дуже великий тетрамер PRL або макропролактин (100 кДа), зазвичай зв'язаний з імуноглобуліном G, на частку якого припадає 1–5 % загального вмісту PRL, і глікозильований PRL (25 кДа). Ізоформи PRL можуть бути результатом альтернативного сплайсингу первинного транскрипту, протеолітичного розщеплення та інших посттрансляційних модифікацій амінокислотного ланцюга [22].

Малий PRL відрізняється від інших ізоформ високим афінітетом до власних рецепторів, через що і відіграє основну фізіологічну роль. Макропролактин має дуже низьку біологічну активність, внаслідок чого гіперпролактинемія, обумовлена продукцією цієї ізоформи PRL (макропролактинемія), має субклінічний або безсимптомний перебіг. Термін «макропролактинемія» був уперше запропонований 1985 року Jo Jackson і характеризує превалювання макропролактину понад 60 % загальної кількості пролактину. Поширеність макропролактинемії, за даними різних авторів, у загальній популяції становить 0,1–0,2 %, серед пацієнтів із гіперпролактинемією — 15–30 %, із більш частою реєстрацією серед представниць жіночої статі. Виключення феномену макропролактинемії рекомендоване при помірному підвищенні рівня пролактину в сироватці крові (600–1500 мОд/л), відсутності клінічних симптомів і резистентності до консервативної терапії [36].

Пролактин переважно синтезується еозинофільними лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. Онтогенетично лактотрофи походять від Pit-1-залежної лінії клітин гіпофіза разом із соматотрофами та тиреотрофами. Лактотрофи не є однорідними за своєю морфологією, гормональним фенотипом, розподілом або функціями. Лактотрофи із зовнішньої зони аденогіпофіза реагують на тиреотропін-рилізинг-гормон на відміну від лактотрофів внутрішньої зони, що прилягає до проміжної частки гіпофіза. З іншого боку, лактотрофи, що реагують на дофамін, є більш поширеними у внутрішній, ніж у зовнішній зоні передньої частки гіпофіза. Функціональна гетерогенність також відображається в невідповідності між транскрипцією гена пролактину та вивільненням пролактину в деяких популяціях лактотрофів [35].

Пролактин, як і соматотропін, також може секретуватися з проміжної клітинної популяції, представленої мамосоматотрофами.

Водночас синтез PRL здійснюється також екстрагіпофізарно (в молочних залозах, децидуальній оболонці плаценти, матці, сльозних залозах, тимусі, селезінці, передміхуровій залозі, шкірі, волосяних фолікулах і, ймовірно, мозковій тканині) [6, 21].

Регуляція секреції пролактину гіпофізом контролюється гіпоталамусом. Гіпоталамус продукує пептиди, які стимулюють секрецію PRL. До таких пролактин-рилізинг-факторів належать тиреотропін-рилізинг-гормон (тиреоліберин), ангіотензин II, вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП). Пролактин посилює експресію власних рецепторів у судинному сплетенні ЦНС [14]. Основним молекулярним фактором, що інгібує синтез PRL, є дофамін. Зазначені біологічно

активні речовини, такі як естрогени, серотонін, норадреналін, ендогенні опіоїдні пептиди, галанін, холецистокінін-8, монооксид азоту, стимулюють секрецію пролактину через зниження активності гіпофізарної тубероінфундибулярної дофамінергічної системи аркуатного ядра (tuberoinfundibular neurons of the arcuate nucleus) (рис. 1).

Так, стимуляція механорецепторів ареоли молочної залози під час акту смоктання немовлям індукує синтез пролактин-рилізинг-факторів та інгібує синтез дофаміну, що обумовлює продукцію пролактину. Відсутність лактації до народження плаценти пов'язана з пригніченням дії прогестерону [27].

Пролактин реалізує свою плейотропність, взаємодіючи з мембранними рецепторами PRL (prolactin receptors, PRLR), які належать до I класу суперсімейства цитокінових рецепторів. Кожен PRLR містить позаклітинний, трансмембранний і внутрішньоклітинний домени. Ген, що кодує PRLR людини, розташований на 5-й хромосомі та містить щонайменше 10 екзонів. Регуляція транскрипції гена *PRLR* здійснюється трьома різними тканиноспецифічними промоторними ділянками. Промотор I є специфічним для гонад, промотор II — для печінки, а промотор III є «генеричним», присутнім як у гонадних, так і в негонадних тканинах. Основним активатором транскрипції промотора I PRLR є консенсусний елемент, що зв'язує стероїдогенний фактор-1 (SF-1), який активується SF-1. SF-1 — це специфічний білок, що зв'язує ДНК цинкового пальця, також відомий як Ad4BP.

Нещодавно в лютеїнових клітинах була описана експресія асоційованого з PRLR фосфопротеїну (phosphoprotein, PRAP). PRAP зв'язується з внутрішньоклітинним доменом довгої форми PRLR, але не з короткою формою. Експресію PRAP посилюють естроген і пролактин. Структурно PRAP демонструє 89% гомологію з формою 17β-гідроксистероїддегідрогенази/17-кетостероїдредуктази 7-го типу (17-HSD), що свідчить про те, що PRAP може бути ферментом, що каталізує перетворення естрону в естрадіол [23].

Численні ізоформи PRLR були описані в різних тканинах. Ці ізоформи є результатами транскрипції, починаючи з альтернативних сайтів ініціації різних промоторів PRLR, а також альтернативного сплайсингу некодуючих і кодуючих транскриптів екзонів. Рецептори пролактину експресуються в гіпофізі, багатьох периферичних тканинах, і на відміну від пролактину його рецептори, переважно завдяки довгим ізоформам, постійно виявляються в декількох ділянках мозку, таких як кора головного мозку, bulbus olfactorius, гіпоталамус, гіпокамп, мигдалеподібне тіло та інші [6]. Експресія PRLR у мозку збільшується з віком, впливом естрогенів, підвищенням рівня пролактину в сироватці крові та при спілкуванні з малюками.

Зв'язування пролактину з його рецептором призводить до активації різних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, таких як JAK2/STAT5, MAP-кіназа та PI3K/AKT. Нині встановлено, що PRL діє плейотропно і виконує близько 300 різноманітних біологічних функцій [15]. J. Donato та R. Frazão [10] продемонстрували,

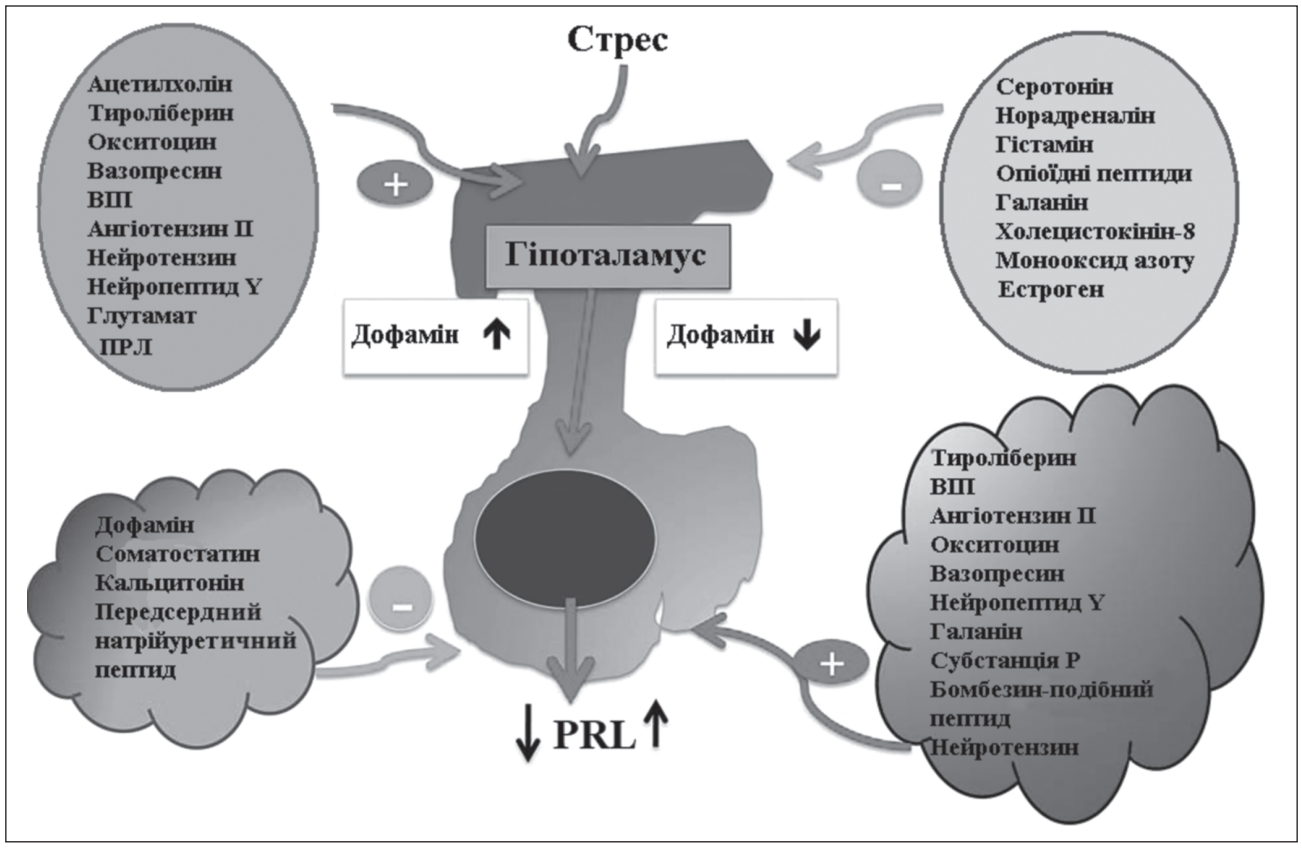

Рисунок 1. Фактори, що беруть участь у регуляції продукції пролактину [13]

що пролактин може модулювати репродуктивну вісь, впливаючи на певні популяції гіпоталамічних нейронів, які експресують ген *Kiss1*. Ген *Kiss1* кодує нейропептиди, відомі як кіспептини, що є потужними активаторами нейронів гонадотропін-рилізинг-гормону.

Класична функція пролактину пов'язана зі стимуляцією лактогенезу та галактопоезу [11], активним впливом на репродуктивну систему людини внаслідок пригнічення секреції гонадотропного рилізинг-фактора, фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону [19], зниження продукції статевих гормонів тощо (табл. 1).

PRL надає імуномодулюючий ефект, посилюючи проліферацію лімфоцитів, фагоцитарну здатність макрофагів, синтез IgA; знеболюючий ефект; сприяє постнатальному росту тіла, індукуючи активність генів, асоційованих зі зростанням; активує проліферацію кератиноцитів, епітеліальних клітин передміхурової залози; бере участь у регуляції обміну речовин, водно-електролітного балансу, інгібуючи екскрецію іонів калію і натрію нирками; індукує продукцію сурфактанта; стимулює ліпогенез; впливає на поведінку людини, прискорюючи нейрогенез, запам'ятовування, здатність до навчання та забезпечуючи нейропротекцію [6].

Так, наприклад, Янушем Рибаковскі та співавт. було продемонстровано можливе відхилення функціонального поліморфізму –1149 G/T гена пролактину при шизофренії, особливо у пацієнтів чоловічої статі

Таблиця 1. Дія пролактину на репродуктивну систему людини [29], модифікація

Молочна залоза	Яєчники	Яєчко	Епідидиміс	Передміхурова залоза
Лобулоальвеолярне зростання	↓ Фолікулогенезу	**Клітини Лейдіга**	↑ Глікогенолізу	↑ Загальної маси
↑ IGF-1	↓ Ароматази	↑ LH рецепторів	↑ Сіалової кислоти	↑ Андрогенних рецепторів
↑ EGF	↓ Овуляції	↓ Активності ароматази (з LH)	↑ β-галактозидази і манозидази	↑ Участі в естроген-індукованому запаленні
↑ 1120-кДа білка	**Гранульозні клітини**	↑ Стероїдогенезу і синтезу андрогенів (сумісно з LH)	↑ Ліпідів	↑ Секреторної функції епітелію
↑ Глікозильованого муцину	↓ Продукції естрогену		↓ Метаболізму глікопротеїну	↑ Орнітину декарбоксилази
↑ PRL-індукованого білка	↓ P450 ароматази			↑ Секреції цитрату
↑ Паратиреоїд-подібного пептиду	↑ Використання позаклітинних ліпопротеїдів	**Клітини Сертолі**		↑ Мітохондріального аспартату
↑ Синтезу білків молока: казеїну, β-казеїну, кислого сироваткового білка, β-лактоглобуліну	↑ Продукції прогестерону	↑ ФСГ-рецепторів		↑ Піруватдегідрогенази E1a
	↑ LH рецепторів	**Сперматозоїди**		↑ Транспортера аспартату
	↑ 20α-OH прогестерону	↑ АТФази		↑ C3-субодиниці простатеїну
	↓ Прогестинів	↑ Фруктози-1		↑ IGF-1 і рецепторів IGF-1
↑ Синтезу лактози: індукція синтетази лактози, трансферази галактози, синтез лактальбуміну	↓ Лютеїнізації	↑ Окиснення глюкози		
	↑ DAG	↓ Вмісту Zn^{2+}		
	↑ 101_2-макроглобуліну	↓ Рухливості		
	Ооцит	↑ АТФази		
	↑ Прискорення розвитку			
↑ Ліпідного обміну: активація ацетил-КоА карбоксилази, синтази жирних кислот, ліпопротеїнліпази	**Лютеїнові клітини**			
	↓ 20α-HSD			
	↑ Прогестерону			
	↓ 37-кДа білка			

Примітка: IGF-1 (insulin-like growth factor-1) — інсуліноподібний фактор росту 1-го типу; EGF (epidermal growth factor) — епідермальний фактор росту; LH (luteinizing hormone) — лютеїнізуючий гормон; DAG (dehydroepiandrosterone sulfate) — дегідроепіандростерон-сульфат.

(p = 0,031 та p = 0,002), як для генотипів, так і для алелей відповідно [30].

При гінекологічному раку взаємодія між PRL і PRLR загалом сприяє проонкогенним подіям, таким як міграція, інвазія, метастазування, хіміорезистентність, інгібування апоптозу, за допомогою активації різних сигнальних шляхів і ефекторних білків [28].

Порушення осі пролактин/вазоінгібін пов'язані з патогенезом хвороб сітківки та серця, а також із захворюваннями, що виникають під час вагітності [33].

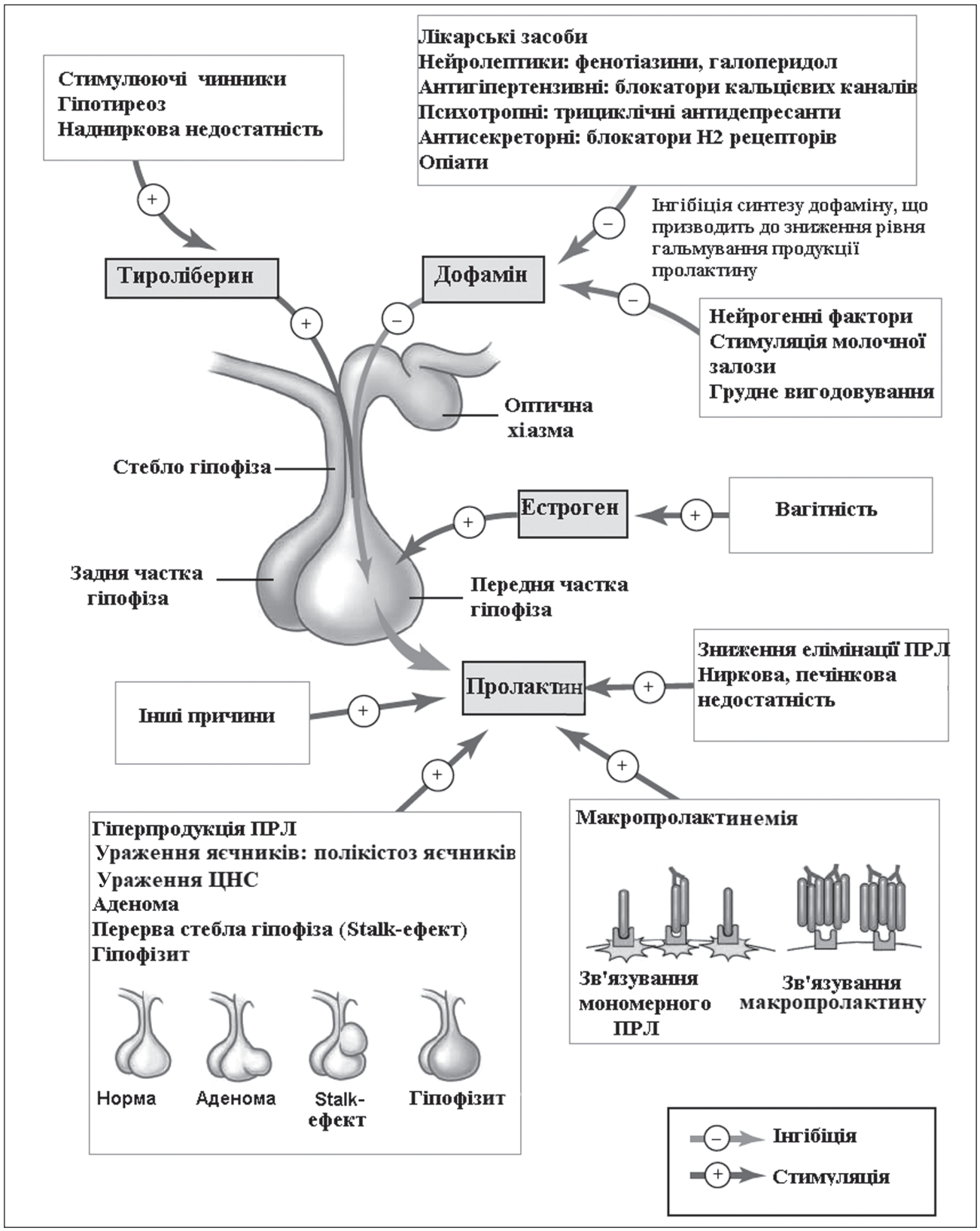

Рисунок 2. Розвиток гіперпролактинемії [32]

Патогенез

В основі гіперпролактинемії, спричиненої аденомою гіпофіза, можуть лежати генетичні аномалії: мутації протеїну G, що відіграє ключову роль у трансдукції сигналу від поверхневих гормональних мембранних рецепторів до внутрішньоклітинних компонентів (аденілатциклази) з синтезом потужного мітогенного чинника цАМФ та постійною проліферацією клітин і пухлинним зростанням (характерно переважно для змішаних аденом) [1]; наявність мутацій у генах *MEN1, CDKN1B, PRKAR1A, AIP*, що зумовлюють генетичну схильність в 5 % випадків пролактином; молекулярні аномалії, пов'язані з агресивною експансією пухлини, абераційними перебудовами в генах, відповідальних за клітинний цикл.

Різні ендогенні та екзогенні етіологічно значущі фактори можуть призвести до неконтрольованої продукції PRL (рис. 2).

Гіперпролактинемія зумовлює збільшення молочних залоз і індукує лактогенез. Під впливом високої концентрації PRL гальмується продукція гонадотропінів (особливо лютеїнізуючого гормону), що може призвести до безплідності та розвитку гіпогонадизму. Гіперпролактинемія пригнічує синтез андрогенів в яєчниках, блокує активність ароматази в гранульозних клітинах яєчників, обумовлюючи гіпоестрогенемію в осіб жіночої статі. Під впливом гіперпролактинемії відбувається накопичення дегідроепіандростерон-сульфату та дегідроепіандростендіону, які обумовлюють розвиток гірсутизму та акне в осіб жіночої статі. Водночас у осіб чоловічої статі гіперпролактинемія внаслідок інгібування секреції гонадотропін-рилізинг-гормону і гонадотропінів обумовлює зниження рівня тестостерону, пригнічує конверсію тестостерону в дигідротестостерон, блокуючи 5α-редуктазу. Гіперпролактинемія супроводжується олігозооспермією; астенозооспермією (порушенням рухливості сперматозоїдів) і некрозооспермією (відсутністю живих сперматозоїдів), тератозооспермією (наявністю в еякуляті патологічних, ненормальних форм сперматозоїдів, питома вага яких перевищує 50 %) [5].

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

References

1. *Abaturov OE, Nikulina AO, Petrenko LL Akromegalija ta gipofizarnyj gigantyzm u ditej: navchal'no-metodychnyj posibnyk [Acromegaly and pituitary gigantism in children: teaching aid]. Kyiv: Logos; 2020. 98 p. (in Ukrainian).*
2. *Vorotnikova SYu, Dzeranova LK, Pigarova EA, Vorontsov AV, Vladimirova VP, Averkieva EV. Endocrine disorders due to Rathke's cleft cyst: a clinical case presentation. Obesity and metabolism. 2016;13(4):45-48. doi:10.14341/OMET2016445-48. (in Russian).*
3. *Dedov II, Melnichenko GA, Romantsova TI, et al. Hyperprolactinemia. Modern approaches and old problems. Bulletin of Reproductive Health. 2009;(2):2-8. (in Russian).*
4. *Tronko MD, Antypkin JuG, Kaminskyj 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).*
5. *Bolyakov A, Paduch DA. Prolactin in men's health and disease. Curr Opin Urol. 2011 Nov;21(6):527-534. doi:10.1097/MOU.0b013e32834bdf01.*
6. *Cabrera-Reyes EA, Limón-Morales O, Rivero-Segura NA, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. Prolactin function and putative expression in the brain. Endocrine. 2017 Aug;57(2):199-213. doi:10.1007/s12020-017-1346-x.*
7. *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):134-137. doi:10.4103/1817-1745.92840.*
8. *Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. Endocr Dev. 2010;17:146-159. doi:10.1159/000262536.*
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(Suppl 5):42-51. doi:10.1177/0269881112442016.*
10. *Donato J Jr, Frazão R. Interactions between prolactin and kisspeptin to control reproduction. Arch Endocrinol Metab. 2016 Nov-Dec;60(6):587-595. doi:10.1590/2359-3997000000230.*
11. *Eren E, Törel Ergür A, İşgüven ŞP, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Hyperprolactinemia in Children and Adolescents: National Survey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2019 May 28;11(2):149-156. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0206.*
12. *Eren E, Yapıcı Ş, Çakır ED, Ceylan LA, Sağlam H, Tanım Ö. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3(2):65-69. doi:10.4274/jcrpe.v3i2.14.*
13. *Fideleff HL, Boquete HR, Suárez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. Horm Res. 2009;72(4):197-205. doi:10.1159/000236081.*
14. *Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev. 2000 Oct;80(4):1523-1631. doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523.*
15. *Gass S, Harris J, Ormandy C, Brisken C. Using gene expression arrays to elucidate transcriptional profiles underlying prolactin function. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2003 Jul;8(3):269-285. doi:10.1023/b:jomg.0000010029.85796.63.*
16. *Hargreaves A, Harleman J. Preclinical risk assessment of drug-induced hypo- and hyperprolactinemia. J Appl Toxicol. 2011 Oct;31(7):599-607. doi:10.1002/jat.1723.*
17. *Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Aust N Z J Psychiatry. 2011 Oct;45(10):830-837. doi:10.3109/00048674.2011.589044.*
18. *Katavetin P, Cheunsuchon P, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Misra M, Levitsky LL. Review: Pituitary adenomas in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010 May;23(5):427-431. doi:10.1515/jpem.2010.072.*
19. *Keskin MZ, Budak S, Aksoy EE, et al. Investigation of the effect of body mass index (BMI) on semen parameters and male reproductive system hormones. Arch Ital Urol Androl. 2017 Oct 3;89(3):219-221. doi:10.4081/aiua.2017.3.219.*
20. *Koch L. New Endocrine Society guidelines for hyperprolactinemia-piecing together the pituitary puzzle. Nat Rev Endocrinol. 2011 May;7(5):247. doi:10.1038/nrendo.2011.43.*
21. *Langan EA, Ramot Y, Hanning A, et al. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and*

prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro. Br J Dermatol. 2010 May;162(5):1127-1131. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09676.x.

22. Lkhider M, Seddiki T, Ollivier-Bousquet M. Prolactin and its cleaved 16 kDa fragment. Med Sci (Paris). 2010 Dec;26(12):1049-1055. doi:10.1051/medsci/201026121049. (in French).

23. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 Mar;37(1):67-99, viii. doi:10.1016/j.ecl.2007.10.013.

24. McNamara AV, Awais R, Momiji H, et al. Transcription Factor Pit-1 Affects Transcriptional Timing in the Dual-Promoter Human Prolactin Gene. Endocrinology. 2021 Apr 1;162(4):bqaa249. doi:10.1210/endocr/bqaa249.

25. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. 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.

26. Owerbach D, Rutter WJ, Cooke NE, Martial JA, Shows TB. The prolactin gene is located on chromosome 6 in humans. Science. 1981 May 15;212(4496):815-816. doi:10.1126/science.7221563.

27. Prabhakar VK, Davis JR. Hyperprolactinaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Apr;22(2):341-353. doi:10.1016/j.bpobgyn.2007.08.002.

28. Ramírez-de-Arellano A, Villegas-Pineda JC, Hernández-Silva CD, Pereira-Suárez AL. The Relevant Participation of Prolactin in the Genesis and Progression of Gynecological Cancers. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Oct 21;12:747810. doi:10.3389/fendo.2021.747810.

29. Robin P, Boulven I, Bôle-Feysot C, Tanfin Z, Leiber D. Contribution of PKC-dependent and -independent processes in temporal ERK regulation by ET-1, PDGF, and EGF in rat myometrial cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2004 Apr;286(4):C798-806. doi:10.1152/ajpcell.00465.2003.

30. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Kapelski P, Hauser J. Functional -1149 g/t polymorphism of the prolactin gene in schizophrenia. Neuropsychobiology. 2012;65(1):41-44. doi:10.1159/000329028.

31. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e771-784. doi:10.1542/peds.2011-2158.

32. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. CMAJ. 2003 Sep 16;169(6):575-581.

33. Triebel J, Bertsch T, Bollheimer C, et al. Principles of the prolactin/vasoinhibin axis. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Nov 15;309(10):R1193-203. doi:10.1152/ajpregu.00256.2015.

34. Trifanescu R, Stavrinides V, Plaha P, et al. Outcome in surgically treated Rathke's cleft cysts: long-term monitoring needed. Eur J Endocrinol. 2011 Jul;165(1):33-37. doi:10.1530/EJE-11-0142.

35. Trott JF, Schennink A, Petrie WK, Manjarin R, VanKlompenberg MK, Hovey RC. Triennial Lactation Symposium: Prolactin: The multifaceted potentiator of mammary growth and function. J Anim Sci. 2012 May;90(5):1674-1686. doi:10.2527/jas.2011-4682.

36. 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.

Отримано/Received 07.10.2021
Рецензовано/Revised 23.10.2021
Прийнято до друку/Accepted 02.11.2021

Information about authors
A.E. 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.
H.O. Nikulina, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
O.O. Rusakova, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, 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.

O.E. Abaturov, H.O. Nikulina, O.O. Rusakova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Etiopathogenetic features of hyperprolactinemia in childhood

Abstract. In recent years, the problem of hyperprolactinemia in children remains relevant because it is one of the most common pathologies of the hypothalamic-pituitary system, causing impaired fertility and reproductive function in adulthood. According to population studies, its incidence is 0.5 % in females, exceeding this figure in males by 10 times. Prolactin has: immunomodulatory effect, enhancing lymphocyte proliferation, phagocytic capacity of macrophages, IgA synthesis; analgesic effect; promotes postnatal growth of the body by inducing the activity of genes associated with growth; activates the proliferation of keratinocytes, epithelial cells of the prostate; participates in the regulation of metabolism, water-electrolyte balance, inhibiting the excretion of potassium and sodium ions by the kidneys; influences human behavior by accelerating neurogenesis, memory, learning and providing neuroprotection; induces surfactant production; stimulates lipogenesis. Prolactin levels increase due to physiological hyperestrogenemia, which blocks the inhibitory effect of dopamine on prolactin secretion and occurs during lactation, pregnancy and some other physiological states. Pathological hyperprolactinemia occurs in children with secondary hypogonadotropic hypogonadism, organic lesions of the suprasellar area of the brain and may be secondary (symptomatic). In the etiological structure of hyperprolactinemia syndrome, the largest proportion (60 %) in children and adolescents belongs to prolactinomas (pituitary adenomas that secrete prolactin), idiopathic hyperprolactinemia (22.7 %) and iatrogenic hyperprolactinemia induced by 6 drugs (4 % of cases). Given that the lion's share of hyperprolactinemia in childhood is associated with the presence of pituitary prolactinoma, characterized by latent gradual progression of reproductive disorders, growth processes and neurological symptoms, the objective of this article is to focus on the pleiotropic effects of prolactin in the body, which controls more than 300 biological functions, epidemiological, etiological and pathogenetic mechanisms, on the features of the clinical classification of hyperprolactinemia to form a modern understanding of this problem.

Keywords: prolactin; hyperprolactinemia; prolactinomas; hypogonadism; children