

Роль гиперпролактинемии в генезе преждевременного телархе и ее коррекция у девочек первых пяти лет жизни

О.И. Мальцева

КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДОС

Цель исследования: изучение эффективности воздействия препарата Циклодинон® на девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня пролактина (ПРЛ).

Материалы и методы. Было проведено обследование 30 девочек в возрасте от 1 года до 5 лет с преждевременным изолированным телархе. Проведено клиническое ультразвуковое и гормональное исследования. Все пациентки обследованы эндокринологом, неврологом и педиатром. Девочкам с изолированным телархе и повышенным содержанием ПРЛ назначали препарат Циклодинон® в зависимости от возраста и уровня ПРЛ в сыворотке крови в дозе от 1/8 таблетки до 1 таблетки (или: от 5 капель до 40 капель) утром натощак один раз в день.

Результаты. В ходе исследования у 30 девочек с изолированным телархе выявлено стабильное повышение уровня ПРЛ (до 680 мМЕ/л при значениях нормы 110–400 мМЕ/л) при относительно нормальном уровне гонадотропинов и эстрадиола. При применении препарата специального экстракта Vitex Agnus Castus – Циклодинона отмечено постепенное, в течение 3 мес, снижение уровня ПРЛ до нормальных значений – с 680 до 396 мМЕ/л. Уменьшение уровня ПРЛ коррелировало с регрессом клинических признаков телархе. Побочных или нежелательных явлений при применении Циклодинона на протяжении 3 мес не отмечалось.

Заключение. У детей первых пяти лет жизни в генезе изолированного телархе значительную роль играет повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови. Применение стандартизованного лекарственного растительного препарата Циклодинон® с допаминергическим эффектом, способствующим нормализации уровня ПРЛ, для лечения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ является эффективным и патогенетически обоснованным. Это подтверждается результатами клинического и гормонального исследований.

Ключевые слова: изолированное телархе, пролактин, Циклодинон®.

Сохранение репродуктивного потенциала девочек относится к числу самых важных медико-социальных проблем общества в целом и приоритетных задач акушерско-гинекологической науки в частности, поскольку в ближайшие годы они вступают в репродуктивный период и от них во многом будет зависеть не только улучшение демографической ситуации в стране, но и состояние здоровья будущих поколений.

Репродуктивный потенциал формируется под воздействием большого количества факторов. Преждевременное половое созревание возникает как следствие преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой систе-

мы, может быть результатом гормонально-активных опухолей, патологии ЦНС как органического, так и функционального характера, возникать под воздействием ятрогенных факторов.

В связи с урбанизацией, которая продолжается, несовершенством систем экологической защиты населения все большее количество детей попадают под постоянное воздействие экотоксинов и ксенобиотиков, подвержены хроническому стрессу со всеми неблагоприятными последствиями этого влияния: нарушение становления функции центральных и периферических звеньев женской репродуктивной системы и формирования прямых и обратных связей между разными уровнями регуляции женской половой системы.

В практической деятельности детские гинекологи из всех видов нарушений полового развития наиболее часто диагностируют неполную форму преждевременного полового созревания у девочек по изосексуальному типу – изолированное телархе на фоне повышенного уровня пролактина (ПРЛ).

Известно, что на формирование МЗ значительное влияние оказывает ПРЛ, начиная еще с внутриутробного периода онтогенеза, когда происходит закладка ее альвеолярного аппарата [1].

Концентрация ПРЛ в сыворотке крови человека в течение жизни существенно меняется. У новорожденных его уровень в крови достаточно высок, но до 3-го месяца жизни он снижается до 100–250 мМЕ/л. Максимальной границей нормы считается уровень до 400 мМЕ/л [2, 3, 8].

Для выбора адекватной тактики лечения изолированного телархе у детей принципиальным является назначение препарата с доказанной эффективностью, с допаминергическим эффектом, способствующим нормализации уровня пролактина и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

На сегодняшний день имеется доказательная база по применению специального экстракта плодов витекса священного BNO 1095, стандартизованного по содержанию циклических дитерпенов (клерододиенол и т.д.) при нарушениях женской репродуктивной системы, ассоциированных с повышением уровня ПРЛ. Данный стандартизованный экстракт является активным веществом препарата Циклодинон®, чья эффективность в снижении уровня ПРЛ была доказана как в ходе слепых плацебо-контролируемых исследований [4–6], так и в ходе сравнительных исследований с бромокриптином, где он показал сопоставимую с синтетическим ингибитором секреции пролактина активность при лучшем профиле безопасности [7]. Кроме того, имеется положительный опыт применения Циклодинона при изолированном телархе у детей первых лет жизни [8].

Цель исследования: изучение эффективности воздействия препарата Циклодинон® на девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ.

Задачи исследования:

1. Определить уровень гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), ПРЛ и эстрадиола в сыворотке крови у девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе до начала лечения и на фоне терапии через 1, 2, 3 мес.
2. Провести ультразвуковое исследование внутренних половых органов перед началом лечения и через 3 мес от начала терапии.
3. Оценить эффективность негормонального метода лечения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В областном центре планирования семьи на базе КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДОС было проведено обследование 30 девочек в возрасте от 1 года до 5 лет с преждевременным изолированным телархе (ПИТ).

У девочек были проведены клиническое, ультразвуковое и гормональное исследования.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате ULTIMA фирмы «Радмир»; для определения содержания гормонов (ФСГ, ЛГ, ПРЛ и эстрадиол) в сыворотке крови использовали метод радиологического анализа.

Все пациентки были обследованы эндокринологом, неврологом и педиатром.

Из исследования были исключены девочки с органическими заболеваниями ЦНС, гормонопродуцирующими опухолями и с наличием состояний, требующих лечения другими специалистами и препаратами.

Девочкам с изолированным телархе и повышенным содержанием ПРЛ назначали препарат Циклодинон® в зависимости от возраста пациентки и уровня ПРЛ в сыворотке крови в дозе от 1/8 таблетки до 1 таблетки (или: от 5 капель до 40 капель) утром натощак 1 раз в день (методические рекомендации Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении клинической симптоматики у всех пациенток отмечалось увеличение грудной железы до Ма 2 по Таннеру. При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток наблюдались соответствующие возрасту размеры и структура внутренних половых органов.

При исследовании гормонального статуса исходный уровень ФСГ и ЛГ составил $0,3 \pm 0,02$ МЕ/л и $0,5 \pm 0,03$ МЕ/л соответственно, уровень эстрадиола – менее 5 пг/мл, что соответствует возрастным нормам, уровень ПРЛ был повышенным и составил $680 \pm 11,5$ мМЕ/л при возрастной норме 110–400 мМЕ/л.

Оценку результатов проводили через 1, 2, 3 мес лечения Циклодиноном.

Через 1 мес терапии средний уровень ПРЛ составил 575 мМЕ/л. При том, что нормализация уровня ПРЛ отмечалась у 3 (10%) девочек, имеющих исходно незначительно повышенный уровень ПРЛ. У этих же девочек наблюдалось уменьшение грудной железы до Ма 1.

Через 2 мес приема препарата уровень ПРЛ снизился до 492 мМЕ/л. Достижение пределов нормы отмечалось еще у 8 (26,6%) девочек, у 6 (20%) из них также наблюдался регресс грудной железы. Через 3 мес терапии Циклодиноном уровень ПРЛ в сыворотке крови продолжил снижаться и составил $395 \pm 11,1$ мМЕ/л (рис. 1).

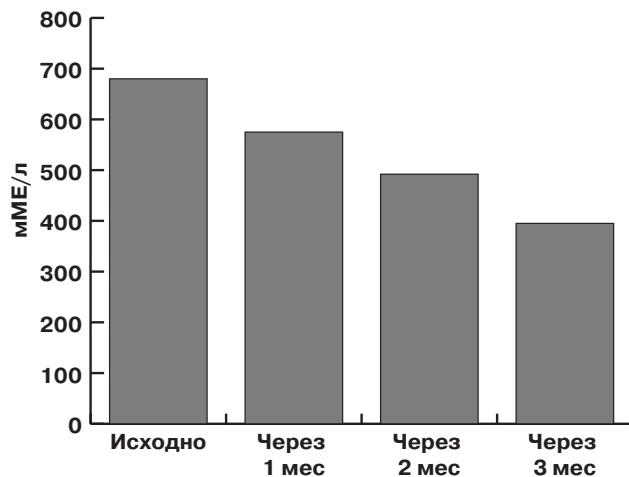


Рис. 1. Динамика уровня пролактина в процессе лечения, мМЕ/л

У этой же когорты пациенток отмечали выраженный регресс грудных желез и вторичных половых признаков. У 19 (63,3%) девочек наблюдали полный регресс вторичных половых признаков. У 2 (6,7%) девочек остались минимальные проявления телархе. У 9 (30%) девочек через 3 мес лечения отмечалось незначительное уменьшение грудных желез, уменьшение и снижение секреции ПРЛ до $480 \pm 11,2$ мМЕ/л, что явилось причиной для продолжения лечения и дальнейшего наблюдения за детьми (рис. 2).

Уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола колебались в пределах возрастных норм и составили к концу лечения (через 3 мес) $0,6 \pm 0,03$ МЕ/л (ФСГ) и $0,4 \pm 0,03$ МЕ/л.

Данные ультразвукового исследования у всех пациенток свидетельствовали о соответствующих возрасту размерам и структуре внутренних половых органов.

На протяжении 3 мес применения препарата Циклодинон® каких-либо побочных реакций или нежелательных явлений не отмечалось.

ВЫВОДЫ

1. У детей первых пяти лет жизни в генезе изолированного телархе значительную роль играет повышение уровня пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови.
2. Применение стандартизованного лекарственного растительного препарата Циклодинон® с допаминэргическим эффектом, способствующим нормализации уровня ПРЛ, для ле-



Рис. 2. Распределение пациенток в зависимости от эффективности регресса вторичных половых признаков, %

чения девочек с неполной формой преждевременного полового созревания по изосексуальному типу – изолированным телархе на фоне повышенного уровня ПРЛ является эффективным и патогенетически обоснованным. Это подтверждается результатами клинического и гормонального исследований.

3. Нормализация уровня ПРЛ коррелировала со значительной нормализацией размеров грудных желез.

4. Максимальный терапевтический эффект в исследуемой группе наступил через 3 мес.

Роль гіперпролактинемії у генезі передчасного телархе та її корекція у дівчаток перших п'яти років життя О.І. Мальцева

Мета дослідження: вивчення ефективності впливу препарату Циклодинон® на дівчаток з неповною формою передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом – ізольованим телархе на фоні підвищеного рівня пролактину (ПРЛ).

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 30 дівчаток у віці від 1 до 5 років з передчасним ізольованим телархе. Проведено клінічне ультразвукове і гормональне дослідження. Усі пацієнтки обстежені ендокринологом, неврологом і педіатром. Дівчаткам з ізольованим телархе і підвищеним вмістом ПРЛ призначали препарат Циклодинон® в залежності від віку та рівня ПРЛ у сироватці крові в дозі від 1/8 таблетки до 1 таблетки (або: від 5 крапель до 40 крапель) вранці натщесерце один раз на добу.

Результати. У ході дослідження з включенням 30 дівчаток з ізольованим телархе виявлено стабільне підвищення рівня ПРЛ (до 680 мМО/л при значеннях норми 110–400 мМО/л) за відносно нормального рівня гонадотропнів та естрадіолу. Застосування препарату спеціального екстракту Vitex Agnus Castus – Циклодинон сприяло поступовому, протягом 3 міс, зниженню рівня ПРЛ до нормальних значень – з 680 до 396 мМО/л. Зменшення рівня ПРЛ корелювало з регресом клінічних ознак телархе. Побічних або небажаних явищ при застосуванні Циклодинону протягом 3-х місяців не відзначалося.

Заключення. У дітей перших п'яти років життя в генезі ізольованого телархе значну роль відіграє підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові. Застосування стандартизованого лікарського рослинного препарату Циклодинон® з допамінергічним ефектом сприяє нормалізації рівня ПРЛ для лікування дівчаток з неповною формою передчасного статевого дозрівання за ізосексуальним типом – ізольованим телархе на тлі підвищеного рівня ПРЛ є ефективним і патогенетично обґрунтованим. Це підтверджується результатами клінічного та гормонального досліджень.

Ключові слова: ізольоване телархе, пролактин, Циклодинон®.

5. Незначительная динамика клинических и лабораторных показателей у части детей явилась причиной для продолжения их лечения и дальнейшего наблюдения.

6. Лечение препаратом Циклодинон® отличается хорошей переносимостью, однако в связи с относительно небольшим количеством обследуемых для более детального раскрытия данной особенности препарата требуется более длительное наблюдение с включением большего количества пациенток.

Role of hyperprolactinemia in the genesis of premature thelarche and its correction in girls, during the first five years of life O. I. Maltseva

The aim of the research: to study the effect of the drug Cyclodynon® on girls with an incomplete form of precocious puberty in tosexualize type – isolated thelarche on the background of increased levels of prolactin (ILP).

The materials and methods. A survey was conducted in 30 girls aged from 1 to 5 years with isolated premature thelarche. Clinical ultrasound and hormonal studies were conducted. All patients were examined by the endocrinologist, neurologist and pediatrician. Girls with isolated thelarche and a high level of ILP were prescribed the drug Cyclodynon® depending on the age and level of ILP in serum at a dose of 1/8 tablet to 1 tablet (or 5 drops to 40 drops) in the morning on an empty stomach once a day.

Results. In the study, where were included 30 girls with isolated thelarche revealed a stable increase in the level of ILP (up to 680 Miu/l while normal values diameter 110-400 Miu/l) with relatively normal levels of gonadotropins and estradiol. The use of the drug is a special extract of Vitex Agnus Castus - Cyclodynon® contributed to a gradual, over 3 months, reducing the level to normal of ILP values up to 680 396 Miu/L. The decrease in the level of ILP was correlated with regression of clinical signs of thelarche. Adverse or desirable effects when applying Cyclodynon® for 3 months were noted.

Conclusion. In children during the first five years of life in the genesis of isolated thelarche significant role is played by the increased level of ILP in serum. The use of standardized herbal drug Cyclodynon® with dopaminergic effect contributes to the normalization of the ILP level to treat girls with an incomplete form of precocious puberty in tosexualize type - isolated, thelarche on the background of elevated levels of ILP is an effective and pathogenetically justified. This is confirmed by the results of clinical and hormonal studies.

Key words: isolated thelarche, prolactin, Cyclodynon®.

Сведения об авторе

Мальцева Ольга Игоревна – Центр планирования семьи КУ «Днепропетровский областной перинатальный центр со стационаром» ДООС, 49100, г. Днепропетровск, ул. Космическая, 17; тел.: (066) 713-64-07, (066) 428-92-25. E-mail: cps.rch@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Сергеева и соавт. Участие пролактина в формировании фиброзно-кистозной мастопатии // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5.
- Іловайська А.І., Марова Є.І., 2000.
- Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение/ В.В. Смирнов, Ф.И. Морозкина, М.Д. Утев // Лечащий Врач. – 2014. – № 12.
- Jarry et al. Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon® N. Zschr. Phytotherapie. 1991, 12, 77–82.
- Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574.
- Wuttke W et al. Chaste tree (Vitex agnus castus) pharmacological and clinical indications. Phytomedicine 2003, 10, 348–357.
- Kilicdag et. al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. Int Journal Gynecol and Obstetrics 85, 2004: 292–293.
- Рівень пролактину та його корекція у дівчат з передчасним телархе/ Левинець С.О, Верхошанова О.Г, Перевозчиков В.В. //Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27).

Статья поступила в редакцию 18.05.2016