

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Солнцева А.В., Загребаева О.Ю.

Белорусский государственный медицинский университет

1-я кафедра детских болезней

Увеличение секреции пролактина (ПРЛ) может носить физиологический (беременность, лактация) и патологический (аденома гипофиза, опухоль гипоталамо-гипофизарной области) характер [1]. В детском возрасте гиперсекреция ПРЛ редка и развивается вследствие макро- и микропролактином, которые составляют 50% аденом гипофиза и 2% интракраниальных новообразований [2]. Другими причинами гиперпролактинемии являются: краниофарингиомы и иные селлярные и параселлярные образования, гранулематозная инфильтрация гипоталамуса, травма головы, синдром поликистозных яичников, аденомы гипофиза (исключая пролактиномы), нарушение гипоталамусом секреции допамина и его транспорта из-за компрессии ножки гипофиза. Уровни ПРЛ повышены у пациентов с хронической почечной или печеночной недостаточностью вследствие снижения его клиренса. Легкая гиперпролактинемия определяется у пациентов с первичным гипотиреозом. Отмечается умеренный подъем концентраций ПРЛ после физической нагрузки, стрессе, потреблении пищи. Прием лекарственных средств, снижающих секрецию допамина (метоклопрамид, фенотиазины, рисперидон, ингибиторы обратного захвата серотонина, домперидон, сулпирид, верапамил), вызывает увеличение ПРЛ в плазме крови [3]. Причины идиопатической гиперпролактинемии не установлены [1].

В норме выделение ПРЛ лактотрофными клетками аденогипофиза находится под влиянием ингибирующих (пролактинингибирующие факторы, допамин, адреналин) и стимулирующих (тиротропин-рилизинг гормон, вазоинтестинальный пептид, сон, стресс, некоторые лекарственные средства) факторов (рис.1) [2, 4]. Регуляция синтеза ПРЛ осуществляется под контролем нейротрансмиттеров, нейропептидов, различных метаболических субстанций и гормональных сигналов [2].

Целью нашего исследования явилось выделение анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных особенностей манифестации и течения синдрома гиперпролактинемии у детей с учетом пола.

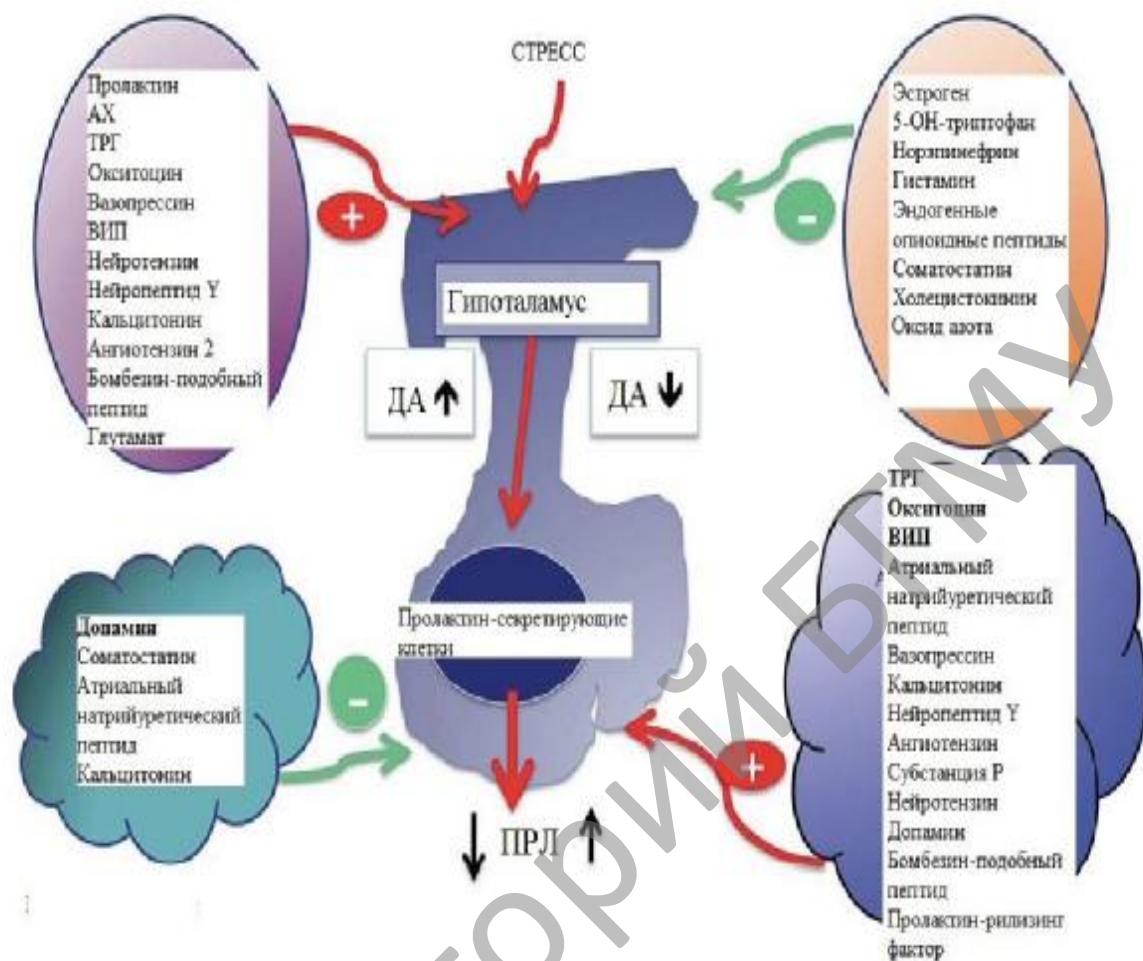


Рисунок 1 – Регуляторные механизмы секреции ПРЛ

TRG – тиреотропин-рилизинг гормон, АХ – ацетилхолин,
ВИП – вазоинтестинальный пептид, ДА – допамин

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ историй болезни 16 детей, наблюдавшихся в эндокринологическом отделении 2 городской детской клинической больницы г. Минска, в 2004-2012 гг. Группу 1 составили мальчики 6 (37,5%) (стадия по Таннеру 1 - 1; Таннер 2 - 3, Таннер 4 – 2 пациента), средний возраст манифестации заболевания – $14,3 \pm 1,6$ лет. Группа 2 – девочки 10 (62,5%) (стадия по Таннеру 1 - 3, Таннер 2 - 2, Таннер 4 – 5 пациентов), возраст диагностики гиперпролактинемии - $11,3 \pm 4,8$ лет ($p=0,04$). Проанализированы симптомы при манифестации заболевания, антропометрические показатели (масса, рост) с расчетом среднего квадратического отклонения (SDS) индекса массы тела (ИМТ) [5]. Всем детям было проведено МРТ гипофиза с контрастированием; иммуноферментным методом в сыворотке крови определены концентрации ПРЛ, тиреотропного

гормона (ТТГ) и свободного тироксина (св Т4). Результаты обработаны на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excell 11.0 и Statistica 6.1. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: Основными симптомами при манифестации заболевания у пациентов группы 1 были: увеличение грудных желез 4(66%), задержка пубертата 1(17%); в группе 2 – преждевременное телархе 3(30%), дисменорея 2(20%), галакторрея 1(10%), задержка пубертата 1(10%), головная боль 1(10%). Значения SDS ИМТ у мальчиков составили $1,67 \pm 0,5$, девочек – $1,56 \pm 0,8$ ($p=0,7$).

Повышенные уровни ПРЛ регистрировались у всех обследованных детей вне зависимости от пола - $49,8 \pm 3,9$ нг/мл в 1-й (норма 2,7-16 нг/мл), $48,9 \pm 4,2$ нг/мл во 2-ой группах (норма 3,9-27,7 нг/мл) ($p=0,6$). У 2(34%) мальчиков и 4(40%) девочек отмечался субклинический гипотиреоз: концентрации ТТГ $6,4 \pm 1,8$ мкМЕ/л и $5,7 \pm 1,1$ мкМЕ/л (норма 0,23-3,4 мкМЕ/л) ($p=0,2$); свТ4 $18,3 \pm 2,5$ пмоль/л и $17,7 \pm 2,5$ пмоль/л (10-23,2 пмоль/л) ($p=0,2$) соответственно. У 4 (66%) мальчиков и 6 (60%) девочек лабораторно определялся эутиреоз: уровни ТТГ мальчиков – $2,3 \pm 1,2$ мкМЕ/л, свТ4 – $17,4 \pm 3,3$ пмоль/л; девочек – $1,7 \pm 0,7$ мкМЕ/л ($p=0,4$) и $16,6 \pm 2,8$ пмоль/л ($p=0,1$) соответственно. По данным МРТ микроаденома гипофиза была выявлена у 4(66%) детей 1-й и 5(50%) и 2-ой групп.

Полученные результаты соотносятся с данными зарубежных авторов [6-8]. В работе Eren (2011) было показано, что нарушения менструальной функции в 76,5% случаев являются наиболее частыми симптомами манифестации гиперпролактинемии у 15-летних девочек [6]. В нашем исследовании низкий процент манифестации синдрома гиперпролактинемии с менструальной дисфункции обусловлен возрастом обследованных девочек. 50-60% мальчиков при выявлении гиперпролактинемии предъявляли жалобы на увеличение грудных желез. Пролактинома по данным МРТ была выявлена в 66% случаев от общего количества детей [6]. По данным Fideleff (2000) аменорея регистрировалась у 29-45%, олигоменорея – 29% девочек; галакторрея - 30-50% девочек с пролактиномой [7]. При исследовании детей обоего пола с гиперпролактинемией Saranas (2010) отметил высокую частоту встречаемости увеличенных уровней ПРЛ и ожирения [8].

Методом выбора при лечении детей с синдромом гиперпролактинемии является использование агонистов дофамина (бромкриптин, каберголин, хинаголид) [4]. Лечение бромкриптином получали 4(66%) мальчика и 4(40%) девочки в дозе 1,25-2,5 мг/день. 3(30%) девочки лечились каберголином в дозе

500 мкг в неделю. 2 (34%) мальчика и 3 (30%) девочки специфического лечения не получали. Нормализация уровней ПРЛ отмечена у всех пролеченных мальчиков через $8,7 \pm 3$ месяцев терапии; у девочек - $3 \pm 1,7$ месяца лечения бромекриптином и 4 ± 2 месяца - каберголином ($p=0,1$).

Уменьшение размеров микроаденомы с 5 до 3 мм по данным МРТ зарегистрирована через $9,6 \pm 2,5$ месяцев от начала лечения у мальчиков и $4,7 \pm 2,5$ – девочек ($p=0,1$). По мнению некоторых исследователей, каберголин является на 80% более эффективным препаратом для лечения гиперпролактинемии, чем бромкриптин [9, 10]. В нашем исследовании достоверных различий эффективности применения данных препаратов обнаружено не было.

Выводы: Синдром гиперпролактинемии чаще встречался у девочек (62,5%) и манифестировал с преждевременного телархе (30%) или менструальной дисфункции (20%). Хороший терапевтический эффект (нормализация уровней пролактина, уменьшение размеров опухоли) отмечен у всех пролеченных детей с гиперпролактинемией при использовании агонистов допаминовых рецепторов.

Список литературы

1. Bagdatoglu C. The importance of macroprolactinemia in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients / Bagdatoglu C. [et al] // Turkish Neurosurgery. – 2008. –Vol. 18. -№3. –P. 223-227.
2. Fideleff H.L. Prolactinoma in children and adolescence / Fideleff H.L. [et al] // Horm Res. -2009. -Vol. 72. –P.197-205.
3. Casanueva F.F. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / Casanueva F.F. [et al] // Clin Endocr. -2006. –Vol. 65. –P. 265-273.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. [и др.] // Детская эндокринология. Руководство для врачей. -М. Универсум паблишинг. -2006. -596 стр.
5. Ляликов, С. А. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период. Инструкция по применению / С.А. Ляликов, А.В. Сукало, О.Е. Кузнецов // Гродно. ГГМУ. - 2008. -85 стр.
6. Eren E. Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescence: a review of 21 cases / Eren E. [et al] // J Clin Res Ped Endo. -2011. –Vol. 3. - №2. – P. 65-69.

7. Fideleff H.L. Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and longterm outcome with different therapeutic approaches / Fideleff H.L. [et al] // J Pediatr Endocrinol Metab. -2000. – Vol. 13. P. 261-267.
8. Saranac L. Hyperprolactinemia: different clinical expression in childhood / Horm Res Paediatr. -2010. -73. –P.187-192.
9. Kreutzer J. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients / Kreutzer J. [et al] // Eur J of Endocrinol. -2008. –Vol.158. –P. 11-18.
10. Webster J. For the Cabergoline comparative study group / Webster J. [et al] // New England J of Med. -1994. –Vol. 331. - №14. –P. 904-909.