

## МИНЕРАЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАКТИНСЕКРЕТИРУЮЩЕЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОСТОЯННУЮ ТЕРАПИЮ АГОНИСТАМИ ДОФАМИНА

<sup>1</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
УЗ «Городской эндокринологический диспансер»,

<sup>2</sup> ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,  
УЗ «1-я городская клиническая больница»

*В результате оценки костной плотности у женщин с пролактиномами, получающими постоянную терапию агонистами дофамина, в 45% случаев выявлена остеопения, что достоверно выше, чем в сопоставимой по возрасту группе здоровых женщин. Установлено, что наибольшее влияние на потерю массы кости оказывает состояние эстрогенной обеспеченности организма женщины при выявлении гиперпролактинемии.*

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, остеопороз, остеопения, остеоденситометрия.

**T.V. Mokhort<sup>1</sup>, N.V. Karlovich, E.V. Yurenia, V.S. Dovgalo, N.A. Vasilieva<sup>2</sup>, A.V. Adamenko**

### **BONE MINERAL DENSITY IN WOMEN WITH PROLACTINOMA, RECEIVING ONGOING TREATMENT WITH DOPAMINE AGONISTS**

*As a result of the bone density estimation in women with prolactinomas receiving regular treatment with dopamine agonists osteopenia was revealed in 45% of cases, that is significantly higher than in age-matched healthy women group. It was assigned that estrogen level at the moment of hyperprolactinemia reveal is the major factor influenced on the bone density loss.*

**Key words:** hyperprolactinemia, osteoporosis, osteopenia, osteodensitometry.

Гиперпролактинемия (ГП) оказывает выраженное влияние на репродуктивное здоровье женщин и длительное время приоритетное значение при изучении данной патологии придавалось нарушениям генеративной сферы. Это определило малоизученность особенностей развития и патофизиологии остеопенического синдрома при данной патологии. Появившиеся возможности инструментальной диагностики, профилактики и лечения остеопороза обуславливают актуальность изучения проблемы влияния ГП различного генеза на минеральную плотность кости (МПК). Снижение МПК у женщин с ГП описано многими авторами [1, 10] и данные по частоте развития этой патологии различаются, варьируя от 18 до 72% случаев.

**Цель исследования:** оценить минеральную плотность кости у пациенток репродуктивного возраста, получающих лечение агонистами дофамина по поводу пролактинсекретирующей аденомы гипофиза.

#### **Материалы и методы**

В исследование были включены 20 женщин репродуктивного возраста (19-45 лет), с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза. Все пациентки получали лечение агонистами дофамина: 11 человек – бромкриптин в дозе в среднем 2,33±1,48 мг/сутки; 9 человек – каберголин в дозе в среднем 0,75±0,28 мг/неделю. Выявление ГП про-

водилось на основании определения уровня пролактина в сыворотке крови. Референсными границами нормы для используемых лабораторных наборов является концентрация пролактина от 102 до 496 мМЕ/л. В группу контроля вошли 44 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет, средний возраст составил 28,9±3,17 лет.

Все пациентки были проанкетированы по разработанному опроснику для выявления факторов риска развития остеопороза; выполнен клинический осмотр, антропометрия с определением веса, роста, вычисления индекса массы тела (ИМТ). Уточнены количество и локализация переломов, имевших место в анамнезе, уровень физической активности, курение, частота употребления молочных продуктов, алкоголя, кофе и похудание в анамнезе на 5 кг и более. В исследование не включали пациенток, имеющих другие установленные нозологические формы, сопровождающиеся снижением МПК и / или длительно принимающих медикаменты, влияющие на метаболизм кости.

Определение общего кальция (Са), ионизированного кальция (Са<sup>++</sup>), общего белка, АСТ, АЛТ, креатинина, щелочной фосфатазы (ЩФ) выполняли на биохимическом анализаторе BS 200. Гормоны крови: пролактин, ТТГ, ЛГ, ФСГ, эстрадиол (на 3-7 день менструального цикла) и биохимические маркеры костного метаболизма: остеокаль-

цин (ОС); бета-кросслапс ( $\beta$ -СТх) определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys 2010 лабораторными наборами Roche Diagnostics. МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбционной костной денситометрии на аппарате LUNAR с определением МПК в области поясничных позвонков (L1-L4) и шейк бедренных костей. Результаты остеоденситометрии выражали в стандартных отклонениях (SD) от соответствующих нормативных показателей (Т-критерий, Z-критерий) и оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ: норма – отклонение менее, чем на 1 SD, остеопения: от -1 до -2,5 SD, остеопороз – более, чем на -2,5 SD. Т.к. возраст пациенток составил от 19 до 45 лет, для оценки костной плотности использовался Z-критерий.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ EXCEL, STATISTICA. Применяли описательную статистику, методы сравнения средних величин, долей признаков, корреляционный анализ, точный тест Фишера, расчет отношения шансов. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследуемой группы по основным оцениваемым параметрам приведена в таблице 1.

О направленности процессов костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования: щелочная фосфатаза, остеокальцин, и резорбции кости: бета-кросслапс. У 4 пациенток уровень ОС был ниже нижней границы референсного интервала. Уровень  $\beta$ -СТх вне границ нормы зарегистрирован у 7 человек: в 1 случае – выше нормы, в 6 случаях – ниже нормы. Во всех случаях уровень ЩФ был в пределах референсного интервала. Отклонений в биохимическом анализе от нормативных значений по уровням Са, Р, общего белка, АЛТ, АСТ, креатинина не зарегистрировано.

Средний возраст менархе составил  $13,9 \pm 1,5$  лет (12-18 лет). Задержка менструации (исключая периоды физиологической аменореи) сроком от 2 мес. до 1,5 лет наблюдалась у 11 женщин. 10 пациенток были беременны, 7 – родили детей. У 2 пациенток были переломы в анамнезе (лучевая кость и кости голени). Регулярно занимаются физической активностью и спортом 4 человека, абсолютно не занимаются 4 пациентки, остальные занимаются нерегулярно. Все женщины отрицали курение и регулярное употребление алкоголя. Более 4-х чашек кофе в день выпивала 1 пациентка. Придерживается вегетарианства 1 пациентка. Похудение на 5 кг и более отмечают 5 опрошенных.

Результаты оценки показателей остеоденситометрии в основной и контрольной группах представлены в таблице 2. Как видно из представленных данных, МПК шейк бедренных костей в группе женщин с ГП была достоверно ниже, чем в группе контроля.

У женщин с ГП не выявлено случаев остеопороза как в поясничном отделе позвоночника, так и в прокси-

мальных отделах бедренных костей. Снижение МПК обнаружено у 9 человек из 20, что составило 45,0% случаев. У 8 пациенток изменения наблюдались в поясничном отделе позвоночника, при этом в 3 случаях обнаружено сочетание снижения МПК в позвоночнике и шейках бедренных костей. У 1 женщины было изолированное снижение МПК в шейках бедренных костей при нормальных показателях в поясничном отделе позвоночника. В группе контроля случаев остеопороза также не зафиксировано. Снижение МПК обнаружено у 7 женщин или 15,9% обследуемых, различия статистически значимы в сравнении с группой пациенток с ГП,  $p = 0,008$ . Изменения в поясничном отделе позвоночника зарегистрированы у всех женщин контрольной группы с остеопенией; у 3 человек имело место сочетание снижения МПК в позвоночнике и шейках бедренных костей. Отношение шансов развития остеопенического синдрома при гиперпролактинемии в сравнении с практически здоровыми женщинами того же возраста составило 4,3 (95% ДИ 1,3 – 14,3;  $p = 0,0163$ ).

Для выяснения влияния различных факторов на снижение МПК при ГП пациентки основной группы были разделены на две подгруппы, с нормальной МПК ( $n = 11$ ) и сниженной МПК ( $n = 9$ ). Сравнительный анализ в данных подгруппах оцененных клинических показателей, включая возрастные, антропометрические данные, биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани, не выявил статистически значимых различий. Также не установлено значимого влияния на снижение МПК длительности заболевания, уровня пролактина и других гормональных показателей на момент

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с гиперпролактинемией.

| Показатель                 | M $\pm$ SD (min-max)            |                                    |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
|                            | на момент определения МПК       | на момент выявления ГП             |
| Возраст, лет               | 31,4 $\pm$ 8,6 (19,1-45,3)      | 26,5 $\pm$ 6,8 (17,5-40,6)         |
| Стаж заболевания, лет      | 4,89 $\pm$ 4,99 (0,47-18,49)    | --                                 |
| Вес, кг                    | 62,3 $\pm$ 12,9 (39,0-95,0)     | --                                 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>     | 22,9 $\pm$ 4,2 (17,1-33,2)      | --                                 |
| Пролактин, мМЕ/л           | 433,9 $\pm$ 366,8 (25,3-1303,0) | 2282,8 $\pm$ 2206,5 (629,6-7984,3) |
| ТТГ, мМЕ/л                 | 2,21 $\pm$ 0,83 (0,75-3,99)     | 2,57 $\pm$ 1,34 (0,31-5,0)         |
| ФСГ, мМЕ/л                 | 6,6 $\pm$ 2,6 (0,3-13,1)        | 12,5 $\pm$ 23,2 (1,3-95,9)         |
| ЛГ, мМЕ/л                  | 7,0 $\pm$ 2,6 (0,5-13,0)        | 12,0 $\pm$ 19,8 (0,3-81,9)         |
| Эстрадиол, нмоль/л         | 0,27 $\pm$ 0,31 (0,01-1,10)     | 0,14 $\pm$ 0,26 (0,01-0,99)        |
| ЩФ, Ед/л                   | 99,4 $\pm$ 30,5 (59,0-150,0)    | --                                 |
| ОС, пг/мл                  | 17,2 $\pm$ 10,2 (1,1-29,0)      | --                                 |
| $\beta$ -СТх, пг/мл        | 0,36 $\pm$ 0,15 (0,16-0,67)     | --                                 |
| Са, ммоль/л                | 2,43 $\pm$ 0,13 (2,17-2,60)     | --                                 |
| Са <sup>++</sup> , ммоль/л | 1,09 $\pm$ 0,06 (0,97-1,18)     | --                                 |

Таблица 2. Показатели МПК у пациенток с пролактиномами и в группе контроля.

| Показатель         | M $\pm$ SD       |                 | Значимость различий p |
|--------------------|------------------|-----------------|-----------------------|
|                    | Пациентки с ГП   | Группа контроля |                       |
| L1- L4, МПК        | 1,14 $\pm$ 0,16  | 1,23 $\pm$ 0,07 | 0,19                  |
| L1- L4, Т-критерий | -0,36 $\pm$ 1,29 | 0,3 $\pm$ 0,58  | 0,32                  |
| L1- L4, Z-критерий | -0,40 $\pm$ 1,16 | 0,42 $\pm$ 0,54 | 0,14                  |
| FDnek, МПК         | 0,77 $\pm$ 0,63  | 1,05 $\pm$ 0,1  | 0,017                 |
| FDnek, Т-критерий  | -0,05 $\pm$ 1,12 | 0,56 $\pm$ 0,91 | 0,24                  |
| FDnek, Z-критерий  | 0,04 $\pm$ 0,93  | 0,59 $\pm$ 0,97 | 0,33                  |
| FSnek, МПК         | 0,76 $\pm$ 0,63  | 1,03 $\pm$ 0,08 | 0,017                 |
| FSnek, Т-критерий  | -0,21 $\pm$ 1,09 | 0,39 $\pm$ 0,63 | 0,18                  |
| FSnek, Z-критерий  | -0,10 $\pm$ 0,92 | 0,42 $\pm$ 0,66 | 0,28                  |

выполнения остеоденситометрии. При корреляционном анализе показателей остеоденситометрии и тестированных гормональных, биохимических зарегистрированных статистически значимая положительная корреляция МПК, Z-критерия шейки бедра с уровнем эстрадиола на момент выявления ГП, коэффициент корреляции составил от 0,71 до 0,79. С учетом выявленной корреляции остеоденситометрических показателей с исходными уровнями половых гормонов была проанализирована частота встречаемости остеопении в подгруппах пациенток с аменореей в анамнезе ( $n=11$ ) и с регулярным менструальным циклом ( $n=9$ ). Частота составила 54,5% у пациенток с аменореей против 33,3% у женщин с ненарушенным циклом,  $p=0,169$ . Число беременностей и родов была практически одинакова в подгруппах пациенток с нормальной и сниженной МПК.

Из 2 женщин с переломами в анамнезе в 1 случае МПК соответствовала норме, в другом – остеопении. У похудевших на 5 кг и более в 3 из 5 случаев выявлен остеопенический синдром. Среди женщин с остеопенией 4 человека на вопрос о физической нагрузке и спорте ответили «не занимаюсь», 5 – «занимаюсь нерегулярно». Пациентки с нормальной МПК в 4 случаях ответили «занимаюсь регулярно», в 7 – «занимаюсь нерегулярно». Выполненный опрос для выявления модифицируемых факторов риска остеопороза позволил отметить достоверную корреляцию МПК шеек бедренных костей и массы тела пациенток ( $r$  от 0,48 до 0,55). Среди других потенциальных дополнительных причин можно отметить физические нагрузки. Однако небольшое число наблюдений лимитирует возможности определения влияния общепризнанных факторов риска снижения МПК в группе женщин с ГП.

Сравнительный анализ двух подгрупп пациенток, получавших препараты бромкриптина и каберголина, не выявил статистически значимых различий по всем тестируемым показателям, включая возрастные, антропометрические данные, уровни гормонов и показатели костной денситометрии. Частота выявления остеопении была практически одинакова: в 5 из 11 случаев у принимавших бромкриптин и в 4 из 9 случаев у принимавших каберголин.

Потеря МПК и развитие остеопороза – известный эффект ГП, как у мужчин, так и у женщин. Однако имеются очень ограниченные сведения о прямом действии пролактина на костный гомеостаз [5, 7]. Наиболее вероятно, что ГП приводит к снижению МПК в связи с нарушением ритма секреции ЛГ и ФСГ, что приводит к гипогонадизму и последующей остеопении [6, 7, 8, 9]. В поддержку гипотезы о том, что гипозестрогения является ключевым этиологическим фактором развития остеопении при ГП, свидетельствуют результаты исследований, показавшие, что женщины с ГП и с нормальными менструальными циклами, как правило, не имеют снижения МПК [5, 7, 9]. В одном исследовании было показано, что женщины с ГП, у которых период аменореи составил менее 1 года, не имеют значимой потери МПК [4], а в ряде исследований было показано, что при персистенции ГП в течение нескольких лет не происходит продолженной потери МПК [3, 9]. Вместе с тем, отсутствуют четкие данные о том, какая длительность и степень повышения пролактина необходимы для развития остеопении. Развившийся остеопенический синдром зачастую персистирует после коррекции ГП, подтверждая тот факт, что даже транзиторное повышение пролактина может быть значимым фактором риска остеопороза [3, 6, 8]. В небольшом неконтролируемом исследовании, включавшем пациентов, получавших антипсихотики в течение не менее 6 месяцев, была зарегистрирована отрицательная корреляция МПК и уровня пролактина [2].

Полученные нами данные подтверждают гипотезу о том, что потеря МПК при ГП происходит скорее в результате гиперпролактинемического гипогонадизма, нежели вследствие прямого действия высокого уровня пролактина. Поскольку длительность ГП до момента постановки диагноза и начала лечения установить невозможно, выяснить взаимосвязь длительности персистирующей ГП с развитием остеопенического синдрома не представляется возможным. Наше исследование косвенно подтверждает гипотезу о том, что потеря МПК, произошедшая в начале болезни до компенсации ГП и ликвидации гиперпролактинемического гипогонадизма, не подвергается обратному развитию.

### Выводы

1. Снижение минеральной плотности кости у пациенток репродуктивного возраста с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза выявлено в 45% случаев, что достоверно выше, чем в сопоставимой по возрасту группе здоровых женщин. Наиболее выраженные изменения были определены в поясничном отделе позвоночника.

2. Установлено, что наибольшее влияние на потерю массы кости оказывает состояние эстрогенной обеспеченности организма женщины при выявлении гиперпролактинемии. Остеопения развивается при исходной гипозестрогении, вероятно, являющейся следствием длительно не диагностированной гиперпролактинемии. Дальнейшее назначение пролактинснижающих препаратов не приводит к восполнению МПК.

3. Результаты данного пилотного исследования лимитированы небольшим числом наблюдений в группе гиперпролактинемии. Для уточнения особенностей патогенеза и проявлений нарушения метаболизма кости при гиперпролактинемии требуется проведение дальнейших исследований.

### Литература

1. Гельцер, Б.И., Белых О.А., Кочеткова Е.А. Патфизиологические особенности остеопенического синдрома у женщин с гиперандрогемией и гиперпролактинемией. Проблемы репродукции 2005; 6: 63-66.
2. Abraham, G, Halbreich U, Friedman RH, Josiassen RC. Bone mineral density and prolactin associations in patients with chronic schizophrenia. Schizophrenia Res 2003; 59: 17–18.
3. Biller, BM, Baum HB, Rosenthal DI, et al. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 692–697.
4. Cann, CE, Martin MC, Genant HK, Jaffe RB. Decreased spinal mineral content in amenorrhoeic women. JAMA 1984; 251: 626–629.
5. Ciccarelli, E, Savino L, Carlevatto V, et al. Vertebral bone density in non-amenorrhoeic hyperprolactinaemic women. Clin Endocrinol 1988; 28: 1–6.
6. Somma, C, Colao A, Di Sarno A, et al. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 807–813.
7. Emiliano, ABF, Fudge JL. From Galactorrhea to Osteopenia: Rethinking Serotonin–Prolactin Interactions. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 833–846.
8. Schlechte, J, el-Khoury G, Kathol M et al. Forearm and vertebral bone mineral in treated and untreated hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1021–1026.
9. Schlechte, J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 698–703.
10. Shahbazian, HB, Mowla K, Zarei S. Evaluation of bone mineral density in hyperprolactinemic patients treated with dopamine agonists. Scientific Research and Essays 2011; 6(29): 6033-6038.

Поступила 25.02.2013 г.