

# ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

**Довгало В.С., Мохорт Т.В.**

Белорусский государственный медицинский университет

**Резюме:** Проведен анализ взаимосвязи гиперпролактинемии и снижения костной плотности. Проанализированы и обобщены научные данные о механизмах развития остеопороза при данной патологии.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопения, гиперпролактинемия, эстрогены, тестостерон.

## SECONDARY OSTEOPOROSIS AT HYPERPROLACTINEMIC SYNDROME

**Dovgalo V.S., Mokhort T.V.**

Belarussian State Medical University

**The resume:** The interrelation analysis of hyperprolactinemia and decrease in bone density was carried out. Analyzed and synthesized the scientific data about the mechanisms of osteoporosis in this pathology.

**Key words:** osteoporosis, osteopenia, hyperprolactinemia, estrogen, testosterone.

Проблема остеопороза в последние десятилетия приобретает все большую значимость, что обусловлено увеличением продолжительности жизни и разработкой методов диагностики минимальных потерь костной ткани. При огромном количестве публикаций, посвященных проблеме первичного остеопороза, различные формы вторичного остеопороза остаются сравнительно малоизученными.

Синдром гиперпролактинемии (ГП), в большинстве случаев приводящий к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма, также является предметом всестороннего исследования в течение последних 30 лет. С учетом выраженного влияния ГП на репродуктивную систему, приоритетное значение всегда придавалось изучению нарушений генеративной сферы, что определило малоизученность особенностей развития и патофизиологии

osteopenического синдрома при этой патологии. Изучение остеopenического синдрома при ГП осложняется многообразием этиологических факторов, вызывающих патологическую ГП (патология гипоталамуса; патология гипофиза; наличие системных заболеваний; фармакологические влияния).

Одним из осложнений ГП является нарушение минерализации костной ткани (osteopenия или остеопороз), которое объясняют дефицитом половых гормонов (эстрогенов у женщин или андрогенов у мужчин) и прямым влиянием пролактина на кость. Впервые о достоверном уменьшении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в дистальном отделе лучевой кости у женщин с ГП было сообщено в 1980 г. [1].

С учетом многообразия причин ГП данные по частоте развития патологии костной ткани варьируют в широком диапазоне. Так по результатам различных исследований снижение МПКТ при гиперпролактинемии выявляется от 18 до 70% случаев [2,3,4,5], в то время как у здоровых женщин в перименопаузе отмечается лишь в 10-12%. Есть мнение, что при отсутствии лечения скорость убывания костной плотности может достигать 3,8% в год [6]. Отмечено, что более выраженное снижение МПКТ наблюдается у молодых девушек (16-18 лет) с ГП, что может быть обусловлено не достижением ими пика костной массы [7,8,9]. При этом у пациенток даже при достижении нормопролактинемии МПКТ не возвращается к норме, что требует от врача более тщательного контроля и назначения помимо агонистов дофамина и антиosteoporетических препаратов [9].

Костная ткань является сложной и постоянно обновляющейся за счет костного ремоделирования структурой в регуляции которого принимают участие:

- Системные гормоны: глюкокортикоиды, тироксин, инсулин, гормон роста, половые гормоны, пролактин;
- Гормоны, регулирующие обмен кальция: паратгормон, активный метаболит витамина D – кальцитриол, кальцитонин;

- Факторы роста: белковые факторы плазмы, тромбоцитов и костной ткани (TGF, IGF-1, IL 1,4,6, M-CSF, RANK-ligand и др.);
- Местные факторы, продуцируемые самими костными клетками (простагландины E, цАМФ, цГМФ, остеоонектин, протеогликаны, гликозамин-гликаны и др.), оказывающие активирующее влияние на остеокласты) и др.

Все перечисленные факторы имеют различное значение для развития остеопороза при ГП.

Традиционно считается, что первоочередное значение для развития остеопенического синдрома при ГП имеет значение снижение продукции половых гормонов. Повышенный уровень пролактина, независимо от причин его вызвавших, подавляет систему гипоталамус-гипофиз-гонады, нарушает циклическую секрецию гонадолиберинов и гонадотропинов [10], снижает частоту и амплитуду секреции лютеотропного гормона, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы, вследствие чего снижается секреция половых стероидов (эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин) и развивается синдром гипогонадизма. Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань обусловлены наличием специфических рецепторов на остеобластах к эстрогенам и андрогенам, что делает губчатое вещество костной ткани органом-мишенью для половых гормонов. Исторически среди факторов риска ОП у женщин наиболее значимым считается дефицит половых стероидов (эстрогенов) [6,11,12,13,14].

Эстрогены оказывают выраженное влияние на костно-минеральный обмен, так как они:

- активизируют остеобласты,
- подавляют продукцию интерлейкинов, активируя апоптоз остеокластов,
- способствуют торможению костной резорбции,
- снижают чувствительность костной ткани к резорбтивному влиянию паратгормона,
- повышают чувствительность костной ткани к витамину D<sub>3</sub>,

- стимулируют синтез кальцитонина,
- регулируют процессы всасывания и экскреции кальция,
- замедляют фазу резорбции кости и размеры лакун резорбции,
- активируют апоптоз остеокластов.

Перечисленные патологические влияния снижения уровня эстрогенов resultируются в нарушения баланса костного ремоделирования с ускорением костного обмена и потерей костной массы.

Вместе с тем, между результатами денситометрического исследования МПКТ и уровня эстрадиола в периферической крови у женщин корреляционной зависимости не выявлено [15], а Сметник и Осипова [16] обнаружили лишь тенденцию к зависимости МПКТ от уровня эстрогенов.

Прогестерон оказывает антирезорбтивное действие за счет прямого стимулирующего действия на остеобласты или опосредованно путем блокады рецепторов этих клеток к глюкокортикоидам, активирующим апоптоз остеобластов, а также может самостоятельно активировать апоптоз остеокластов. При ГП происходит ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулезы[17].

Влияние андрогенов (тестостерона) обусловлено активизацией анаболических процессов в костной ткани, подавлением костной резорбции, замедлением скорости апоптоза остеобластов и остеокластов, стимуляцией пролиферации остеобластов, стимуляцией периостального роста кости. Андрогены оказывают влияние на клетки остеобластического ряда и опосредованно на выработку ими щелочной фосфатазы, а также усиление синтеза коллагена III типа. Кроме того, андрогены являются источников эстрогенов за счет периферической конверсии[ 18].

Обсуждается возможность непосредственного воздействия пролактина на процесс остеогенеза. Негативное влияние ГП на костный обмен установлено целым рядом авторов. В ряде работ отмечается достоверная корреляция выраженности остеопенического синдрома и уровня пролактина [15,16]. При

этом установлено, что минеральная плотность костной ткани обратно пропорциональна уровню пролактина [19].

В многочисленных исследованиях выявлена достоверная обратная корреляция между МПКТ и длительностью аменореи. МПКТ снижалась и по мере увеличения длительности заболевания у женщин с ГП различного генеза [1,15,16,20]. В то же время Schlechte и соавт. [21], не выявили значимой отрицательной динамики плотности поясничных позвонков в течение 5 лет наблюдения у пациенток с ГП и аменореей. Напротив, по данным других авторов, исследовавших 24 пациентки с пролактиномами, самые низкие значения костной массы были получены у больных с длительной аменореей (более 2 лет) [22]. Гиперпролактинемия при бессимптомном течении, при сохраненной менструальной функции редко сопровождается остеопенией [21,23].

Наиболее значимые нарушения костного обмена отмечены при пролактиномах, что, вероятно, связано с большей частотой и выраженностью гипоестрогении и аменореи при данном патогенетическом варианте ГП и, возможно, наличием нарушений других гипофизарных функций [15,16].

При проведении анализа различий степени нарушений МПКТ в различных участках скелета также получены результаты, свидетельствующие о том, что максимальное снижение МПКТ наблюдалось в поясничном отделе позвоночника [15,16,21,24-26]. Это закономерно, т.к. в костях трабекулярного строения процессы метаболизма, протекая в 4-9 раз быстрее по сравнению с кортикальными, более подвержены влиянию гипоестрогении. Приведенные результаты определяют максимальную информативность исследования поясничных позвонков L1-L4 и области Варда для диагностики ОП при ГП.

Представляют интерес исследования, посвященные оценке влияния специального лечения ГП на состояние скелета. Отмечено, что компенсация ГП позволяет предотвратить дальнейшую потерю минеральной плотности кости, но не приводит к ее восстановлению [9,15,27,28].

У мужчин снижение МПКТ при ГП наблюдается от 37,5 до 55,6% с максимальным ее снижением в поясничном отделе позвоночника [29,30,31]. Susan L. и соавт. [29] еще в 1986 году показали, что выраженность процесса достоверно зависит от длительности ГП, но не выявлено четкой связи с уровнем пролактина и тестостерона. В более поздних исследованиях [30] обратная зависимость МПКТ от длительности ГП была подтверждена, и были приведены убедительные данные о четкой корреляции между уровнем пролактина, тестостерона и снижением МПКТ. Авторы доказали так же влияние эстрадиола на костную плотность у мужчин. В одной из последних работ в 2011 году [31] показано, что длительность ГП и уровень пролактина негативно влияют на МПКТ вне зависимости от уровня тестостерона, т.е. обсуждается возможность непосредственного влияния пролактина на процесс остеогенеза.

Вторая группа факторов, оказывающих влияние на потерю МПКТ – гормоны, непосредственно регулирующие гомеостаз кальция, также вовлекается в патологический процесс при ГП.

Не существует однозначного мнения о нарушении уровня сывороточного Са, как конечного субстрата действия кальций-регулирующих гормонов, при ГП. По данным Соловьевой снижение уровня ионизированного Са отмечалось лишь у женщин с пролактинсекретирующими опухолями гипофиза, его уровень достоверно коррелировал с уровнем эстрогенов и достоверно зависел от длительности ановуляции [15]. Доказано, что дефицит эстрогенов ведет к снижению реабсорбции кальция в проксимальных канальцах почек, это приводит к вышеуказанной гипокальциемии, а также к достоверному повышению экскреции Са с мочой [2,15]. Также была выявлена положительная корреляция уровня фосфора с длительностью аменореи и уровнем эстрадиола: выявлено, что величина экскреции фосфора достоверно повышается при снижении уровня эстрадиола [15]. В то же время результаты приведенных исследований противоречат результатам Мокрышевой Н.Г. и

Маровой Е.И., свидетельствующих об отсутствии нарушений кальциемии при ГП [1,20].

Нарушения кальций-фосфорного обмена вполне закономерны, т.к. низкий уровень эстрогенов в сыворотке крови самостоятельно снижает реабсорбцию кальция в почках, а также ведет к снижению синтеза витамина  $D_3$  в почках, регулирующего всасывание ионов  $Ca$  в кишечнике и процесс реабсорбции кальция и фосфора в почках.

Представляет интерес оценка уровней витамина  $D_3$  ( $25(OH)D$ ). Следует отметить, что оценка обеспеченности различных когорт витамином  $D_3$  свидетельствует о широком распространении его дефицита. По данным Соловьевой концентрация витамина  $D_3$  у женщин с ГП, обусловленной наличием пролактинсекретирующей аденомы гипофиза, была ниже нормативных и контрольных значений. При этом уровень витамина  $D_3$  у лиц с функциональной ГП сохранялся в пределах нормальных значений (но был ниже контрольных значений), что, вероятно, связано с более низким уровнем эстрогенов у женщин с пролактиномами [15].

В экспериментальном исследовании на животных продемонстрировано, что избыток ПРЛ вызывает гиперкальциемию, инициирует гидроксигирование активного метаболита витамина  $D$  и кишечную абсорбцию кальция. У крыс с трансплантированными пролактинсекретирующими опухолями, была выявлена гиперкальциурия, указывающая на возможность пролактинзависимого повышения абсорбции кальция в кишечнике без увеличения резорбции костной ткани. Приведенные данные позволяют заключить, что пролактин стимулирует кишечный транспорт кальция за счет усиления метаболизма витамина  $D$ .

Оценка состояния системы кальций-регулирующих гормонов при ГП осложняется сложностью выделения одного патогенетического проявления: ГП сопровождается гипогонадизмом, т.е. гипоэстрогенией, что определяет комплексное влияние. Доказано, что остеокласты (ОК) имеют рецепторы к эстрогенам, последние подавляют синтез некоторых лизосомальных

ферментов в ОК, блокируют действие многих остеокластстимулирующих факторов (интерлейкинов 1 и 6; фактора некроза опухоли и др.), стимулируют синтез остеокластингибирующих факторов (трансформирующий фактор роста (ТФР), остеопротегерин (ОПТ)). Поэтому понижение уровня эстрогенов в сыворотке крови приводит к повышению костной резорбции и, следовательно, к повышению в сыворотке крови уровня С-изомера телопептида коллагена 1 типа ( $\beta$ -CrossLaps или CL) [15,20]. Прямой эффект эстрогенов на клетки остеобластического ряда, обусловленный наличием у последних рецепторов к данному гормону, обеспечивает синтез и секрецию проколлагена 1 типа, неколлагеновых белков, дифференцировку остеобластов. Кроме того, появились данные о том, что эстрогены снижают чувствительность костной ткани к ПТГ и стимулируют синтез витамина D<sub>3</sub> в почках [15,25].

Большинство исследователей не выявило связи между уровнем ПРЛ и ПТГ [15, 20].

В процессах ремоделирования костной ткани принимают участие различные факторы роста и местные факторы. Связь нарушений ростовых факторов и ГП изучена мало. Эпидермальный фактор роста, фактор роста  $\alpha$  и  $\beta$ , фактор роста фибробластов, интерлейкин 2 и 6, инсулиноподобный фактор роста 1 и 2 эстрогензависимы. В эксперименте доказано их влияние на пролиферацию, дифференциацию и трансформацию лактотрофов [32]. При введении крысам с эстрогенвызванными пролактиномами гена, содержащего инсулиноподобный фактор роста 1, через неделю отмечено снижение уровня пролактина, сопровождающееся уменьшением размеров и количества лактотрофов [33].

Особый интерес представляют данные об ИЛ-6, которые связаны с разнообразным характером его действия, участием не только в процессе воспаления, но и в регуляции функции эндокринной системы. В частности, андрогены и эстрогены подавляют действие данного цитокина. Влияние стероидных половых гормонов на метаболизм костной ткани опосредованно

их действием на секрецию и активность ИЛ-6. В эксперименте на мышах с дисфункцией половых гормонов продемонстрировано, что при введении ИЛ-6 усиливался остеокластогенез, и увеличивалось количество ОК в костной ткани. В более позднем исследовании установлено, что при достаточном содержании стероидных гормонов, введение ИЛ-6 не влияло на остеокластогенез. Вероятно, половые гормоны подавляют экспрессию не только ИЛ-6, но и его рецептора [34]. Таким образом потерю МПКТ при недостатке эстрогенов так же можно объяснить избыточной деятельностью ОК вследствие повышенной продукции ИЛ-6 [18]. Кроме того, местные факторы, продуцируемые самими костными клетками (простагландины E, цАМФ, цГМФ, остеоонектин, протеогликаны, гликозаминогликаны и др.), так же оказывают активирующее влияние на остеокласты.

Основным методом диагностики ОП является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Все исследования биохимических параметров кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих гормонов являются дополнительными. Их использование целесообразно для уточнения направленности костного обмена и подбора адекватной антирезорбтивной терапии. Например, показатель  $\beta$ -CrossLaps более чувствителен в диагностике начальных нарушений костного метаболизма и может применяться для выявления группы лиц женского пола, предрасположенных к развитию остеопенического синдрома.

Таким образом, развитие остеопенического синдрома при ГП характеризуется сложными и еще недостаточно изученными особенностями этиопатогенеза и клиническими контрастами течения. Но исследования по данной проблеме продолжаются, что, несомненно, приведет к более глубокому осмыслению механизмов снижения костной плотности при ГП и поможет в обоснованном лечении и профилактике.

#### Литература

1. Марова, Е.И. Нейроэндокринология / Е.И. Марова. – Ярославль, 1999. - 505 с.

2. Беневоленская, Л.И. Остеопороз - актуальная проблема медицины / Л.И. Беневоленская // Остеопороз и остеопатии. – 1998. - №1. - С.4-7.
3. Schlechte, J. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis/ J.Schlechte, K.Dolan, B.Sherman // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1989.- Vol. 68.- P. 412-418.
4. Shahbazian, H.B. Evaluation of bone mineral density in hyperprolactinemic patients treated with dopamine agonists / H.B Shahbazian, K. Mowla, S. Zarei// Scientific Research and Essays .-2011.-Vol. 6, № 29.- P.6033-6038.
5. Гельцер, Б.И. Патофизиологические особенности остеопенического синдрома у женщин с гиперандрогемией и гиперпролактинемией (обзор литературы) /Б.И. Гельцер, О.А. Белых, Е.А. Кочеткова // Проблемы репродукции. - 2005.-№ 6.- С.63-66.
6. Biller, B. Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea / B. Biller, H.Baum, D.Rosenthal // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1992. - Vol. 75, №3. - P.692-697.
7. Csermely, T. Lower bone density (osteopenia) in adolescent girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea / T. Csermely, L. Halvax, E. Schmidt //Orv. Hetil. -1997. -Vol. 138, № 43. – P.2735-2741.
8. Csermely, T. Occurrence of osteopenia among adolescent girls with oligo/amenorrhea / T. Csermely, L. Halvax, E. Schmidt // Gynecol. Endocrinol. - 2002 - Vol. 16, №2. - P. 99-105.
9. Pratchett, T. Prolactin, bone loss, prolactinomas, and common medications. Published online February 17, 2010. Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih/pubmed>.
10. Lamberts, W.J. Regulation of prolactin secretion at the level of lactotroph / W.J. Lamberts, R.M McLeod // Physiol. Rev. -1990.-Vol.70, № 2. –P. 279-308.
11. Сметник, В.П. Эффективность заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в лечении и профилактике постменопаузального остеопороза / В.П. Сметник, Н.Е. Кушлинский, Н.В. Болдырева // Остеопороз и остеопатии. - 1999. - № 2. –С. 16-19.

12. Bellantoni, M.F. Osteoporosis prevention and treatment. / M.F Bellantoni //Am Fam Physician. - 1996. – Vol.54, №3. – P. 986-992, 995-996.
13. Christiansen, C. Osteoporosis: diagnosis and management today and tomorrow/ C. Christiansen // Bone -1995. - № 5 (Suppl). – P. 513S-516S.
14. Klibanski, A. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. / A. Klibanski, B.M. Biller, D.I Rosenthal // J. Clin Endocrinol Metab. – 1988. - № 67. – P.124-130.
15. Соловьева, А.С. Функционально-метаболическая оценка костной ткани у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией: автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук./ А.С. Соловьева; Владивосток, 2006. -26 с.
16. Сметник, В.П. Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии каберголином / В.П. Сметник, А.А.Осипова//. Проблемы репродукции – 2000. - № 6. – С.24-29.
17. Ахкубекова, Н.К. Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина / Н.К. Ахкубекова //Проблемы эндокринологии – 2009. - том 55, № 6. – С.46-48
18. Bellido, T. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor /T. Bellido, R.L Jilka, B.F J. Boyce// Clin. Invest. – 1995. - Vol. 95. - P. 2886-2895.
19. Abraham, G. Effects of elevated serum prolactin on bone mineral density and bone metabolism in female patients with schizophrenia: a prospective study /G.Abraham, W.W. Paing, J.Kaminski // Am. J. Psychiatry. – 2003. – Vol.160. – P.1618–1620
20. Мокрышева Н.Г. Состояние жирового обмена и костного метаболизма у пациенток репродуктивного возраста с гиперпролактинемией опухолевого генеза: автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Н.Г. Мокрышева; Москва, 2003. -23 с.

21. Schlechte, J. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia /J. Schlechte, L. Walkner, M.Kathol//J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol.75. - P. 698-703.
22. Baldelli, R. The effect of neoplastic hyperprolactinemia on bone density. / R.Baldelli, G.Perrone, M.R Nardone // Minerva Endocrinol. – 1996. – Vol. 1. – P.7-11.
23. Misra, M. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism / M. Misra, G.I. Papakostas, A.Klibanski // J. Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65. – P.1607–1618
24. Власова, И.С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза / И.С. Власова// Остеопороз и остеопатии. – 1998. - №2. - С. 13-15.
25. Рожинская, Л.Я. Минеральная плотность костной ткани у больных с гиперпролактинемическим гипогонадизмом / Л.Я Рожинская, Е.И. Марова, Л.К. Дзеранова // Проблемы эндокринологии. – 1992. - том 38, № 6. - С 17-19.
26. Дзеранова, Л. К. Состояние костного метаболизма у пациенток с гиперпролактинемией / Л.К. Дзеранова, Л.Я Рожинская , Е.И. Марова // Остеопороз и остеопатии. – 2002. -№ 1. – С.20-23
27. Di Somma, C. Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males / C.Di Somma, A.Colao, A.Di Sarno// J.Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol.83, №3. - P.807-813.
28. Kaluzny, M. Hyperprolactinemia: etiology, clinical symptoms, and therapy / M. Kaluzny, M. Bolanowski // Postepy. Hig. Med. Dosw. – 2005. - Vol.59. – P. 20-27.
29. Greenspan, S.L. Osteoporosis in Men with Hyperprolactinemic Hypogonadism / S.L. Greenspan, R.M. Neer, E.C. Ridgway //Ann. of Int. Medicine. - 1986. – Vol. 104, № 6. – P. 777-782.
30. Naliato, E.C. Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma / E.C. Naliato, M.L. Farias, G.R.Braucks // J. Endocrinol Invest. – 2005. – Vol.28, №1, - P.12-17.
31. Mazziotti, G. Vertebral fractures in males with prolactinoma / G. Mazziotti,

- T. Porcelli, M. Mormando // *Endocrine*. – 2011. – Vol. 39, № 3. – P. 288-293.
32. Ray, D. Pituitary cytokine and growth factor expression and action/ D. Ray, S. Melmed // *Endocr. Rev.* – 1997. – Vol.18. – P.206–228.
33. Console, G.M. Insulin-like growth factor-I gene therapy reverses morphologic changes and reduces hyperprolactinemia in experimental rat prolactinomas / G.M. Console, B. Claudia// *Mol Cancer*. – 2008. - №7. - P.13.
34. Lin, S.C. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow/ S.C.Lin, T.Jamate, Y.Taguchi// *J. Clin. Invest.* – 1997 – Vol. 100. – P.160.

Довгало Вероника Славомировна – врач-эндокринолог, клинический ординатор 1-ой кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета  
(e-mail:d.nica.2008@gmail.com)

Мохорт Татьяна Вячеславовна – доктор медицинских наук, профессор 1-ой кафедры внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета +375296365282 (tat\_mokh@mail.ru)