

На правах рукописи

Соловьева Анна Сергеевна

**ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ**

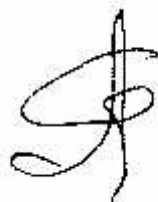
03.00.13 – физиология

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Владивосток

2006

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители:

доктор медицинских наук Кочеткова Евгения Анатольевна

доктор медицинских наук Хамошина Марина Борисовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Дюйзен Инесса Валерьевна

доктор медицинских наук Елисеева Екатерина Валерьевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «22» декабря 2006 г. в 10.00 часов на заседании регионального диссертационного совета КМ 005.008.01 при Институте биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН по адресу: 690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17. Факс: (4232) 310900, e-mail: inmarbio@mail.primorye.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института биологии моря имени А.В. Жирмунского ДВО РАН.

Автореферат разослан «21» ноября 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, к.б.н.



МВ.М. Серков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области физиологии костной ткани, изучение факторов, влияющих на процессы костного ремоделирования, остается актуальной проблемой. Ее медико-социальная значимость определяется риском развития остеопороза, который, по данным ВОЗ, занимает четвертое место среди причин смертности от неинфекционных заболеваний и в настоящее время принял характер безмолвной эпидемии (Девид, 1997).

Костная ткань является постоянно обновляющейся динамичной структурой, находящейся под контролем большого количества системных и местных факторов, среди которых важную роль играют гипофизарные гормоны, в том числе пролактин (Рожинская, 1994; Марова, 2000; Лабезник, 2003). Частота выявления гиперпролактинемии колеблется в пределах 0,5-1,7%, однако у женщин репродуктивного возраста с вторичной аменореей или олигоменореей она достигает 15-30, а у женщин с бесплодием - 30-70%.

Имеется взаимосвязь между секрецией пролактина и эстрогенов. Повышение концентрации пролактина в крови нарушает регуляцию цирхорального ритма выделения гонадолиберинов, результатом чего является подавление секреции гонадотропных гормонов и гипофункция яичников (Рожинская, 2001). Эстрогены, обладающие мощной анаболической активностью в отношении костной ткани, принимают участие в формировании скелета и поддержании необходимого объема костной массы (Марова, 1999), поэтому снижение их уровня сопровождается депрессией функции клеток остеобластического ряда и активацией остеокластов, что приводит к развитию остеопороза (Рожинская, 1999).

Приходится отметить, что современные представления о характере процессов, происходящих в костной ткани при гиперпролактинемии, основаны, главным образом, на результатах определения ее минеральной плотности. Что касается сведений о комплексном исследовании процессов ремоделирования костной ткани с определением маркеров костного метаболизма, кальций-

регулирующих гормонов и показателей минерального обмена, то у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией они единичны (Shaarawy, 1999, Colao et. al., 2000). К этому надо добавить отсутствие четких критериев, позволяющих формировать группы риска развития остеопороза у данной категории женщин. С другой стороны, комплексный анализ процессов ремоделирования костной ткани имеет существенное значение для изучения механизмов фармакологической коррекции нарушений костного метаболизма с помощью активных метаболитов витамина D₃, в частности альфакальцидола (Насонов, 2000; Лазебник, 2003).

Цель исследования: изучить особенности процессов ремоделирования костной ткани при гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста с помощью комплекса функциональных и биохимических методов, а также оценить эффективность фармакокоррекции выявленных нарушений костного метаболизма альфакальцидолом.

Задачи исследования:

1. Определить состояние кальций-фосфорного обмена у здоровых женщин репродуктивного возраста, а также у женщин с функциональной гиперпролактинемией и пролактиномами гипофиза.

2. Сопоставить особенности состояния кальций-регулирующих систем (паратиреоидного гормона и витамина D₃) у женщин разных групп.

3. Описать изменения маркеров костного метаболизма (общей щелочной фосфатазы, остеокальцина, N-терминального пропептида проколлагена 1 типа, C-терминального телопептида коллагена 1 типа) в норме и при различных типах гиперпролактинемии.

4. Определить минеральную плотность костной ткани по данным двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии у обследуемых женщин, а также установить зависимость ее величины от типа и длительности гиперпролактинемии.

5. Исследовать возможную взаимосвязь между денситометрическими и биохимическими показателями функционального состояния костной ткани.

6. На основе комплекса функциональных и биохимических показателей костного метаболизма выявить группы женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией, имеющих наибольший риск развития остеопороза.

7. Оценить терапевтическую эффективность фармакокоррекции функциональных отклонений в костном метаболизме, обусловленных гиперпролактинемией, с помощью альфакальцидола.

Научная новизна

Впервые на основе комплекса функциональных и биохимических методов продемонстрированы различия функционального состояния костной ткани в норме, при функциональной гиперпролактинемии и пролактиномах гипофиза.

Получены новые доказательства того, что при гиперпролактинемии происходит подавление костеобразования, а при пролактиномах дополнительно к этому имеет место активация резорбции. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией повышенная секреция пролактина и гипогонадизм являются ключевыми факторами риска развития остеопенического синдрома. Прослежена корреляция величины минеральной плотности костной ткани, концентрации маркеров костного обмена и витамина D₃ от концентрации пролактина. Обнаружено, что для снижения функции остеобластов достаточно наличия гиперпролактинемии, а для активации остеокластов необходимо сочетание гиперпролактинемии и гипозэстрогении.

Впервые показано, что базисная терапия дисгормональных расстройств не сопровождается нормализацией минеральной костной плотности. Альфакальцидол является препаратом выбора для профилактики и лечения остеопенического синдрома у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией.

Практическое значение работы

На основе двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии уточнена реальная распространенность и выраженность остеопенического синдрома у женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией в зависимости от ее типа и длительности. Показано, что определение маркеров костного метаболизма дает дополнительную информацию о физиологических процессах ремо-

делирования костной ткани. Маркер костной резорбции С-терминальный телопептид коллагена 1 типа более чувствителен для диагностики начальных расстройств костного гомеостаза. Постулируется целесообразность использования маркеров костного обмена для оценки эффективности профилактики и лечения остеопенического синдрома с помощью активных метаболитов витамина D3.

Результаты диссертации апробированы и внедрены в Краевом центре планирования семьи и репродукции, ФГУ «Дальневосточный окружной медицинский центр Росздрава», клинической больнице № 2 г. Владивостока, Краевом центре диагностики, профилактики и лечения остеопороза и госпитале УВД Приморского края. Материалы исследования включены в программу практических занятий и лекционный курс врачей-курсантов, клинических интернов, ординаторов Владивостокского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста в 46,2% вызывает снижение минеральной плотности костной ткани, степень которого определяется типом и длительностью гиперпролактинемии.

2. Дисфункция механизмов ремоделирования костной ткани в условиях функциональной гиперпролактинемии проявляется подавлением костеобразования, а при пролактиномах дополнительно к этому активацией костной резорбции.

3. Альфакальцидол в суточной дозе 0,5 мкг является препаратом выбора профилактики, а в дозе 1,0 мкг - лечения остеопороза у молодых женщин с гиперпролактинемией.

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференции «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека» (Челябинск, 2006), XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006), конференции «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2006) и на

международной научно-практической конференции по остеопорозу (Евпатория, 2006).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании Проблемной комиссии по морфологии, биохимии и физиологии Владивостокского государственного медицинского университета.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них одна статья в журнале, рекомендованном ВАК Министерства образования РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах компьютерного набора. Она содержит введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, изложение собственных результатов, обсуждение и выводы. Текст иллюстрирован 14 таблицами 15 рисунками. Библиография включает 118 первоисточников, из них 68 публикаций составляют работы отечественных и 50 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика обследуемых групп

Изучено функциональное состояние костной ткани у 93 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 40 лет) с гиперпролактинемией. В 70 случаях у обследуемых диагностировалась функциональная гиперпролактинемия, в 23 – пролактинома гипофиза. Продолжительность гиперпролактинемии составила от 6 месяцев до 11 лет. В контрольную группу входило 92 здоровые женщины того же возраста.

Обследуемые наблюдались в Краевом клиническом центре охраны материнства и детства, краевом центре диагностики, профилактики и лечения остеопороза на базе ФГУ «Дальневосточный окружной медицинский центр Росздрава» и городской клинической больнице №2.

Гормональное исследование

Выявление гиперпролактинемии проводилось на основании определения уровня иммунореактивного пролактина в сыворотке крови. За норму принималась концентрация иммунореактивного пролактина от 83 до 586 мМЕ/л. У женщин с функциональной формой гиперпролактинемии средняя величина этого показателя составила 1403 ± 269 мМЕ/л, при пролактиноме гипофиза – 6880 ± 1597 мМЕ/л. Для более полной характеристики гормонального статуса обследуемых в сыворотке крови были определены уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона, свободного тироксина, гидрокортизона. Измерения выполняли с помощью электрохемилюминесцентного анализатора *Elecsys 2010* (Hoffman la Roche, Швейцария) с использованием наборов той же фирмы.

Остеоденситометрия

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии денситометром Prodigy5 (Lunar, США) на базе Приморского Клинического центра охраны материнства и детства. Измерялась костная плотность поясничных позвонков, проксимального отдела бедренной кости, шейки бедра и композиционного состава тела в целом. Результат выражали в стандартных отклонениях (SD) от соответствующих нормативных показателей (Т-критерий). Кроме того, выполняли ретроспективный анализ частоты переломов, регистрировали их количество и локализацию. Согласно рекомендациям ВОЗ, отклонения минеральной плотности костной ткани градуируется следующим образом: физиологическая норма – отклонение менее, чем на 1 SD, остеопения - от -1 до -2,5 SD, остеопороз - более, чем на -2,5 SD и тяжёлый остеопороз характеризуется снижением МПКТ более чем на -2,5 SD в сочетании с переломом.

Исследование биохимических маркеров костного метаболизма, показателей кальций-фосфорного обмена и кальцийрегулирующих факторов

О направленности процессов костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования и резорбции. К маркерам первой группы относятся общая щелочная фосфатаза, остеокальцин – неколлагеновый протеин, специфичный для костной ткани, синтезируемый остеобластами, N- терминальный пропептид общего проколлагена 1 типа (total P1NP), ко второй группе – маркер костной резорбции компонент С-терминального телопептида коллагена 1 типа (CL). Маркеры первой группы характеризуют функцию остеобластов, второй группы – остеокластов.

Оценка минерального обмена производилась по результатам исследования уровня общего и ионизированного кальция (Ca) и неорганического фосфора (P) в сыворотке крови, а также экскреции Ca и P с мочой, кроме того, в сыворотке крови измеряли концентрации паратиреоидного гормона и витамина D₃.

Уровень общего Ca и неорганического P, как и активность общей щелочной фосфатазы в сыворотке крови, исследовали с помощью биохимического анализатора *Cobas Integra 400/700/800* (Hoffman la Roche , Швейцария). Для определения в сыворотке крови концентрации остеокальцина, CL, total P1NP, паратиреоидного гормона и витамина D₃ использовали электрохемилюминесцентный анализатор *Elecsys 2010* (Hoffman la Roche, Швейцария). В обоих случаях применяли диагностические наборы той же фирмы. Уровень ионизированного Ca в сыворотке крови определяли с помощью анализатора *Easy L Lyte Calcium* (США). Измерение в моче суточной экскреции Ca и P проводили, соответственно, с помощью арсеназы-3 и молибдата аммония.

Лекарственные препараты

Базисная терапия: бромокриптин per os по 0,5 мг 2-3 раза в день или достинекс per os по 0,5 мг 1-2 раза в неделю.

Альфакальцидол: использовался препарат альфа-D3-TEVA (Teva Pharmaceutical Industries, Израиль). Суточная доза: 0,5 мкг и 1,0 мкг per os. Курс лечения – 12 месяцев.

Легитимность проведения фармакологических испытаний альфакальцидола, как разрешенного к применению лекарственного средства, подтверждена заключением независимого междисциплинарного Этического комитета Владивостокского государственного медицинского университета (протокол № 13 от 31.05.06).

Статистическая обработка результатов

Полученные результаты обработаны статистически. Достоверность различий между группами устанавливалась по t-критерию Стьюдента. Взаимосвязь признаков определяли с помощью корреляционного анализа по Пирсону с подсчетом коэффициента линейной корреляции (r). Обработка результатов проведена с использованием программ STATISTICA 6.0. фирмы StatSoft Inc. (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Функционально-метаболическое состояние костной ткани в норме и при различных типах гиперпролактинемии

Кальций - фосфорный обмен

Уровень общего кальция у женщин с гиперпролактинемией функционального генеза и пролактиномой не отличался от контроля (табл.1).

В контрасте с этим концентрация ионизированного Са и неорганического Р в сыворотке крови была одинаковая с контролем только при функциональной гиперпролактинемии, тогда как в группе женщин с пролактиномами она оказалась статистически достоверно ниже (табл.1). Экскреция Са и Р с мочой была достоверно выше контроля при обоих типах гиперпролактинемии (табл.1).

Как было отмечено, пролактин является фактором, подавляющим секрецию эстрогенов, которые играют важную роль в сохранении нормального функционального состояния костной ткани. Поэтому в настоящем исследовании анализируется взаимосвязь показателей состояния костной ткани не только с концентрацией в сыворотке крови пролактина, но и эстрогенов.

Таблица 1

Показатели кальций-фосфорного обмена в сыворотке крови и моче у женщин сравниваемых групп

Показатели		Группы		
		Здоровые женщины (контроль)	Функциональная гиперпролактинемия	Пролактинома
n		92	70	23
В сыворотке крови	Са общий (ммоль/л)	2,44±0,35	2,20±0,3	2,38±0,35
	Р (ммоль/л)	1,47±0,02	1,45±0,02	1,26±0,02*
	Са ионизированный (ммоль/л)	1,25±0,03	1,14±0,02	0,98±0,02*
В моче	Са (мг/кг/сут)	1,44±0,03	4,7±0,03**	10,35±0,03**
	Р (г/сут)	0,43±0,03	0,96±0,03**	1,16±0,02**

Примечание: n – число женщин в группе. * – P<0,05, ** – P<0,01

Существенной особенностью изменений кальций-фосфорного обмена при гиперпролактинемии являлась их зависимость от уровня эстрогенов, степени расстройства менструального цикла и длительности ановуляции. Зафиксирована обратная корреляция между уровнем ионизированного Са в сыворотке крови и длительностью ановуляции ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Подобным образом выявлена

прямая корреляция уровня неорганического фосфора с уровнем эстрадиола ($r = 0,62$; $p < 0,01$) и обратная корреляция с длительностью аменореи ($r = - 0,54$; $p < 0,05$). Имелась обратная зависимость между экскреции Ca с мочой от концентрации в сыворотке крови эстрадиола ($r = - 0,64$; $p < 0,01$) и лютеинизирующего гормона ($r = - 0,43$; $p < 0,05$) и прямая – от продолжительности нарушений менструального цикла ($r = 0,44$, $p < 0,05$). Между экскрецией P с мочой и уровнем эстрадиола обнаружена обратная корреляция ($r = - 0,52$; $p < 0,05$). Это согласуется с наблюдениями других авторов (Roymond, 1993; Suzuki, 1993; Балаболкин, 1996; Беневоленская, 2003).

Кальций-регулирующие факторы

Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови в контроле, так же как у женщин с функциональной гиперпролактинемией и пролактиномами был сходен - $45,8 \pm 1,8$, $45,4 \pm 2,4$ и $47,3 \pm 2,4$ пг/мл, соответственно (во всех случаях $p > 0,05$). Не установлено какой-либо зависимости уровня паратиреоидного гормона от уровня пролактина. Литературные сведения о взаимосвязи между секрецией этих гормонов противоречивы (Suzuki, 1993; Roymond 1993). Вместе с тем, в нашем исследовании в 26 случаях из 40, когда гиперпролактинемия сопровождалась гипогонадизмом, концентрация паратгормона достигала $72,4 \pm 3,4$ пг/мл, что существенно выше контрольных значений ($p < 0,01$).

Концентрация витамина D₃ у здоровых женщин составляла $71,2 \pm 3,4$, тогда как у женщин с функциональной гиперпролактинемией $56,5 \pm 4,2$ нмоль/л ($p < 0,01$). При пролактиномой она оказалась еще ниже - $42,4 \pm 3,9$ нмоль/л ($p < 0,01$). Вероятно, такое падение уровня витамина D₃ у женщин с пролактиномами обусловлено обнаруженной у них гипоестрогенией, которая приводит к снижению синтеза витамина D₃ в почках. Обнаружена отрицательная корреляция уровня витамина D₃ с уровнем пролактина ($r = - 0,52$; $p < 0,01$), что не совпадает с результатами исследований И.Сузуки (Y. Suzuki, 1993). В тех случаях, когда у женщин с гиперпролактинемией регистрировался сниженный уровень эстрогенов, имела место отрицательная корреляция между концентрацией в сыворотке крови витамина D₃ и паратиреоидного гормона ($r = - 0,59$; $p < 0,05$) и, со-

ответственно, положительная корреляция уровней витамина D₃ и ионизированного кальция в сыворотке крови ($r= 0,76$, $p< 0,01$).

Маркеры костного метаболизма

Концентрация в сыворотке крови остеокальцина как основного неколлагенового белка костной ткани у женщин с функциональной гиперпролактинемией и особенно при пролактиномах была ниже контроля (табл.2). Обнаружена обратная корреляция данного показателя с уровнем пролактина ($r= - 0,66$, $p<0,01$), и прямая с уровнем эстрадиола в сыворотке крови ($r= 0,63$, $p<0,01$). Наши данные согласуются с результатами, полученными Л.Я.Рожинской (1992), но противоречат данным М.Шаарави (Shaarawy, 1999).

Показатели P1NP были статистически достоверно снижены, как в группе женщин с функциональной гиперпролактинемией, так и при пролактиномах (табл.2). Выявлена прямая корреляционная зависимость этого показателя от уровня эстрадиола в сыворотке крови ($r= 0,62$, $p<0,01$) и обратная от уровня пролактина ($r= - 0,64$, $p< 0,01$).

Подобные изменения испытывала концентрация другого маркера костеобразования – щелочной фосфатазы. Ее уровень в сыворотке крови был ниже контроля при обоих типах гиперпролактинемии (табл.2), что противоречит данным, полученным Н.Г. Мокрышевой и соавт. (2002). Однако, в отличие от двух других маркеров костеобразования (P1NP и остеокальцина) корреляция уровня щелочной фосфатазы с уровнем пролактина или эстрадиола отсутствовала.

В противоположность вышесказанному, уровень маркера костной резорбции – С-терминального телопептида коллагена 1 типа повышался. Это повышение наблюдалось только у женщин с пролактиномами, при функциональной гиперпролактинемии показатели CL не отличались от контроля (табл.2).

Таблица 2

Уровни маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у женщин сравниваемых групп

Показатели	Группы		
	Здоровые женщины (контроль)	Функциональная гиперпролактинемия	Пролактинома
n	92	70	23
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	52,1 ± 4,68	38,1 ± 3,6*	26,4 ± 2,2**
Остеокальцин, нг/мл	25,3 ± 1,7	20,6 ± 1,5*	12,4 ± 1,3**
P1NP, нг/мл	49,3 ± 2,4	31,6 ± 1,1**	22,3 ± 1,2**
CL, нг/мл	0,22 ± 0,01	0,26 ± 0,02	0,38 ± 0,03**

Примечание: n – число женщин в группе. P1NP – N-терминальный пропептид общего проколлагена 1 типа, CL – C-терминальный телопептид коллагена 1 типа, * – P<0,05, ** – P<0,01

Увеличение показателя CL в сыворотке крови можно объяснить развитием гипоестрогении при пролактиномах. Эстрогены подавляют синтез некоторых лизосомальных ферментов в остеокластах, блокируют действие остеокласт-стимулирующих факторов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли и др.), стимулируют синтез остеокласт-ингибирующих факторов (трансформирующего фактора роста β, остеопротегерина). Результатом снижения в организме эстрогенов является активация костной резорбции и, следовательно, рост в сыворотке крови показателя CL. Его взаимосвязи с уровнями пролактина и

эстрадиола носили инвертный характер по отношению к остеокальцину и P1NP, а именно, имелась прямая корреляция величины CL с уровнем пролактина в сыворотке крови ($r= 0,72$; $p<0,01$) и обратная корреляция с уровнем эстрадиола ($r= - 0,62$; $p<0,01$). Обнаружена зависимость уровня CL от степени нарушения менструального цикла, что согласуется с данными К.Дж.Фолкнера и соавт. (K.G.Faulkner et al., 1996). У женщин с аменореей отмечен более высокий уровень CL ($0,4\pm 0,03$ нг/мл, $p<0,01$), по сравнению с женщинами с нарушением менструального цикла по типу олигоменореи ($0,3\pm 0,02$ нг/мл) ($p<0,05$). Тогда как при регулярных менструальных циклах показатели CL приближались к норме ($0,28$ нг/мл) ($p>0,05$). Аналогичную направленность имели результаты исследований Н.Г.Мокрышевой и соавт. (2002), однако они исследовали женщин только с пролактиномой, определяя этот маркер в моче.

Судя по поведению маркеров, отражающих физиологическое состояние клеток костной ткани, можно заключить, что для снижения функции остеобластов достаточно повышения уровня пролактина, в то время как активация остеокластов происходит только при сочетании гиперпролактинемии и гипоестрогении.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ)

Снижение МПКТ у женщин с гиперпролактинемией описано многими авторами (Biller, 1992; Рожинская, 1992; Байдак, 1995; Njeh et al., 1997; Мокрышева, 2002; Сметник, 2002). Мы установили его у 14,1 % здоровых женщин и 46,2 % женщин с гиперпролактинемией. При функциональной гиперпролактинемии и в контроле снижение МПКТ происходило до уровня остеопении, тогда как при пролактиномах зафиксирован остеопороз (табл.3).

Величина МПКТ обратно коррелировала с уровнем пролактина в сыворотке крови ($r= - 0,72$; $p<0,01$). При умеренном повышении концентрации пролактина (до 750 мМЕ/л) величина МПКТ находилась в пределах физиологической нормы ($TL2-4 = - 0,86\pm 0,1$ SD), но была статистически достоверно ниже контроля. С повышением концентрации пролактина до 3000 мМЕ/л она прогрессивно снижалась ($TL2-4 = - 1,8\pm 0,12$ SD). Наименьшие значения МПКТ

соответствовали уровню пролактина более 3000 мМЕ/л (TL2-4 = - 2,1±0,13 SD). Во всех случаях $p < 0,01$.

Аналогично коррелировала величина МПКТ и с продолжительностью гиперпролактинемии ($r = - 0,7$; $p < 0,01$). По мере нарастания длительности гиперпролактинемии (менее 5 лет, от 5 до 10 лет и более 10 лет) Т-критерий, характеризующий МПКТ поясничных позвонков, у женщин с функциональной гиперпролактинемией, уменьшался до - 1,96±0,13, - 2,06±0,13 и - 2,14±0,13 SD. При пролактиноме – до - 2,57±0,15, - 2,64±0,16 и - 3,08±0,18 SD, соответственно.

Таблица 3

Минеральная плотность костной ткани у женщин сравниваемых групп

МПКТ,SD	Группы		
	Контроль	Функциональная гиперпролактинемия	Пролактинома
n	92	70	23
T total	0,63±0,051	- 1,2±0,11**	- 2,52±0,15**
T L2-4	0,58±0,032	- 1,76±0,13**	- 2,63±0,16**
T neck	0,89 ±0,079	- 1,48±0,12**	- 2,36±0,14**
T total hip	0,92±0,089	- 1,52±0,12**	- 2,38±0,14**

Примечание: n – количество женщин в группе. Костные структуры: T total – композиционный состав скелета в целом, T L2-4 – поясничные позвонки, T neck – шейка бедренной кости, T total hip – проксимальный отдел бедренной кости. ** – $P < 0,01$

Величина МПКТ имела прямую корреляционную зависимость с уровнем остеокальцина в сыворотке крови ($r= 0,74$; $p<0,01$) и обратную с уровнем CL ($r= - 0,62$; $p<0,05$).

Статистически значимой связи между величиной МПКТ и концентрацией эстрадиола в сыворотке крови у женщин с гиперпролактинемией выявить не удалось ($r= 0,38$; $p>0,05$), что согласуется с наблюдениями ряда авторов (Dawson et al., 1999). По другим оценкам отклонения в величине МПКТ проявляется не более, чем на уровне тенденции (Сметник и соавт., 2002). Вместе с тем, в нашем исследовании, как и в ранее выполненных работах (Мокрышева и соавт., 2002; Сметник и соавт., 2002), установлена обратная корреляция между величиной МПКТ и продолжительностью аменореи ($r= - 0,68$; $p<0,01$). При длительности аменореи до 3-х лет МПКТ была снижена до степени остеопении ($T= - 1,78\pm 0,13$ SD) ($p<0,01$), более 3-х лет – до уровня остеопороза ($T= - 2,64\pm 0,16$ SD) ($p<0,01$). Данные литературы по этому поводу неоднозначны. Имеются сообщения, что максимальное снижение минеральной плотности костной ткани развивалось после двухлетней аменореи (Baran et al., 1998), тогда как по другим сведениям отрицательная динамика минеральной плотности костной ткани не выявлялась даже после 5 лет аменореи (Schlechte et al., 1992).

2. Фармакокоррекция нарушений костного обмена с помощью альфакальцидола

41 женщина со сниженными значениями минеральной плотности костной ткани, обусловленными гиперпролактинемией, была разделена на две группы. У 26 из них по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии диагностировалась остеопения (Т-критерий от - 1,08 до - 1,96 SD), у 15 – остеопороз (Т-критерий от - 2,5 SD и ниже). В течение 12 месяцев первой группе женщин в дополнение к базисной терапии назначали per os альфакальцидол в дозе 0,5 мкг в сутки, второй – 1,0 мкг в сутки. Контрольную группу составили 40 женщин аналогичного возраста, получавших только базисную терапию.

Через шесть месяцев приема альфакальцидола у большинства женщин значительно уменьшились боли в костях и различные психоэмоциональные нарушения, которые отмечались до лечения.

За этот период МПКТ в поясничном отделе позвоночника у женщин, принимавших альфакальцидола в дозе 0,5 мкг в сутки, увеличилась на 1,9 %, а в дозе 1,0 мкг в сутки – на 2,3 %. МПКТ в шейке бедра возросла в первом случае на 1,8 %, во втором – на 2,2 %. Что касается минеральной плотности костной ткани в контроле, то она не изменилась.

Альфакальцидол оказывал позитивное влияние на метаболизм костной ткани, что находило отражение в динамике соответствующих маркеров. Через 3 и 6 месяцев терапии у женщин с остеопеническим синдромом отмечалось статистически достоверное повышение в сыворотке крови уровня остеокальцина, маркера костеобразования, и снижение уровня β -изомера С-терминального телопептид коллагена 1 типа, маркера костной резорбции (табл.4). Наблюдаемые изменения можно считать предиктором хорошего ответа на проводимую терапию.

Шестимесячный прием альфакальцидола в дозе 0,5 мкг в сутки не оказал существенного влияния на показатели кальций-фосфорного обмена. Вместе с тем, назначение препарата в дозе 1,0 мкг в сутки привело к статистически достоверному увеличению концентраций общего и ионизированного Са, а также Р в сыворотке крови.

До лечения у 12 женщин (29 %) регистрировалось снижение концентрации витамина D₃ в сыворотке крови ниже контрольного уровня ($53,3 \pm 2,1$ нмоль/л), у 27 (65,8 %) – отмечалась недостаточность витамина D₃ ($37,1 \pm 3,6$ нмоль/л). Прием альфакальцидола как в дозе 0,5 мкг, так и 1,0 мкг в сутки привел к увеличению уровня витамина D₃ выше контрольных значений, но в пределах физиологической нормы.

Таблица 4

Изменение концентрации остеокальцина и С-терминального телопептида коллагена 1 типа в сыворотке крови у женщин с гиперпролактинемией на фоне приема альфакальцидола

Показатель	Группа	n	Продолжительность	
			3 месяца	6 месяцев
Остеокальцин, нг/мл	Контроль	40	18,4±1,5	18,2±1,5
	Остеопения (0,5 мкг/сут)	26	24,3±1,2*	27,2±1,4*
	Остеопороз (1,0 мкг/сут)	15	19,06±1,5	28,1±1,9*
С-терминальный телопептид кол- лагена 1 типа, нг/мл	Контроль	40	0,35±0,02	0,37±0,02
	Остеопения (0,5 мкг/сут)	26	0,24±0,02*	0,21±0,03**
	Остеопороз (1,0 мкг/сут)	15	0,31±0,02	0,28±0,01*

Примечание: * – P<0,05, ** – P<0,01

Итак, совокупность полученных данных свидетельствует, что 12 месячный курс лечения альфакальцидолом остеопенического синдрома, вызванного гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста, способствует нормализации показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, приводя к повышению минеральной плотности костной ткани.

Выводы

1. У 43,4 % женщин репродуктивного возраста с гиперпролактинемией независимо от ее типа наблюдается нарушение кальций-фосфорного обмена в виде повышения экскреции кальция и фосфора с мочой. При пролактиномах,

помимо этого, регистрируется снижение концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови.

2. Концентрация паратиреоидного гормона в сыворотке крови у здоровых женщин и при гиперпролактинемии одинакова. Вместе с тем, в 41,9 % случаев у женщин с гиперпролактинемией в сыворотке крови отмечается снижение концентрации витамина D₃.

3. Концентрация маркеров костеобразования в сыворотке крови (общей щелочной фосфатазы, остеокальцина, N-терминального пропептида проколлагена 1 типа) при гиперпролактинемии снижена. При пролактиномах дополнительно к этому повышается концентрация маркера костной резорбции (С-терминального телопептида коллагена 1 типа).

4. Снижение минеральной плотности костной ткани выявляется у 14,1 % здоровых женщин и у 46,2 % женщин с гиперпролактинемией. В 32,3 % оно осуществляется до степени остеопении и в 13,9% до степени остеопороза. Степень отклонений зависит от типа и длительности гиперпролактинемии.

5. Имеет место прямая корреляция минеральной плотности костной ткани с уровнем остеокальцина и обратная с уровнем С-терминального телопептида коллагена 1 типа.

6. Длительность гиперпролактинемии пять и более лет, наличие пролактином, а также аменореи более трех лет являются факторами наибольшего риска развития остеопороза у женщин репродуктивного возраста.

7. Базисная терапия расстройств секреции пролактина не сопровождается нормализацией минеральной плотности костной ткани.

8. Альфакальцидол является эффективным препаратом для профилактики и терапии остеопенического синдрома, обусловленного гиперпролактинемией у женщин репродуктивного возраста.

Практические рекомендации.

1. У женщин репродуктивного возраста при наличии гиперпролактинемии необходимо определять минеральную плотность костной ткани с помощью

двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии как наиболее чувствительного и высокоинформативного метода.

2. С целью получения более полной информации о функциональном состоянии костной ткани использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии целесообразно дополнять определением в сыворотке крови показателей кальций-фосфорного обмена, кальций-регулирующих систем, а также уровней маркеров костного метаболизма. С-терминальный телопептид коллагена 1 типа – наиболее чувствительный маркер для уточнения направленности костного ремоделирования и раннего выявления расстройств костного гомеостаза.

3. У женщин репродуктивного возраста для профилактики и лечения остеопороза, обусловленного гиперпролактинемией, рекомендуется использовать альфакальцидол, активный метаболит витамина D₃. Профилактическая доза составляет 0,5 мкг, а лечебная 1,0 мкг в сутки, продолжительность курса приема в обоих случаях – 12 месяцев.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Белых О.А., Дицель Н.А., Соловьева А.С. Функционально-метаболическая оценка костной ткани при гиперпролактинемии // Российская научная конференция с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии»: Тез. докл. конференции (25 – 27 января 2006 г., Курск). Курск: Изд-во КГМУ, 2006. Т.2. С.401 - 405.

2. Соловьева А.С., Кочеткова Е.А., Дицель Н.А. и др. Исследование кальций-фосфорного обмена у молодых женщин с гиперпролактинемией // Международная научно – практическая конференции «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение»: Тез. докл. конференции (5 – 8 сентября 2006 г., Евпатория). Проблемы остеологии, 2006. Т.9. С. 107 - 108.

3. Дицель Н.А., Соловьева А.С., Кочеткова Е.А. и др. Влияние альфакальцидола на минеральную костную плотность у женщин с эндокринной па-

тологией и остеопорозом // Международная научно – практическая конференции «Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение»: Тез. докл. конференции (5 – 8 сентября 2006 г., Евпатория). Проблемы остеологии, 2006. Т.9. С. 64 - 65.

4. Дицель Н.А., Соловьева А.С.Белых О.А., Угай Л.Г. Возможности применения альфакальцидола для профилактики остеопороза у молодых женщин с гиперандрогенией.// XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. (3-7 апреля 2006 г., Москва). М.: Медицина-здоровье, 2006. С. 518.

5. Кочеткова Е.А., Соловьева А.С., Белых О.А., Дицель Н.А., Панова С.В., Угай Л.Г., Семисотова Е.Ф. Метаболический синдром и его влияние на костное ремоделирование // Российский семейный врач. 2006. №4. С. 44 - 49.

6. Белых О.А., Соловьева А.С., Кочеткова Е.А. Исследование кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у молодых женщин с гиперпролактинемией // Конференция, посвященная 25-летию ЦНИЛ ЧелГМА «Новые лабораторные технологии в диагностике и лечении заболеваний человека»: Тез. докл. конференции (16-17 марта 2006 г., Челябинск). Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2006. С. 9 – 11.

Список сокращений:

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

T – показатель отклонения минеральной плотности от пиковой костной массы (T-критерий)

Ca – кальций

CL или β -CrossLaps – C-терминальный телопептид коллагена 1 типа

P – неорганический фосфор

P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа

SD – стандартное отклонение от соответствующих нормативных показателей