

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ОПУХОЛЕВОГО И НЕОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Ш.С. АНВАРОВА¹, М.А. ПИРМАТОВА¹, С.А. АВЕЗОВ²

¹ Кафедра эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Институт гастроэнтерологии, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить некоторые особенности метаболических изменений костной системы и печени при опухолевом и неопуховом генезе гиперпролактинемии.

Материал и методы: обследовано 130 (90 женщин и 40 мужчин, в возрасте от 17 до 56 лет) пациентов с гиперпролактинемией опухолевого (91 пациент, 41 с макроаденомой и 50 с микроаденомой гипофиза) и неопухового (39 больных) генеза. Контрольная группа состояла из 30 человек. Исследованы уровни гормонов (пролактина, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного, эстрадиола и тестостерона), маркёры костного метаболизма (остеокальцин и С-терминальный телопептид), показатели холестерина, липопротеидов крови, трансаминазы, концентрация витамина D, а также проведены морфологические исследования печени.

Результаты: снижение плотности костной ткани по данным денситометрии и изменения в кальций-фосфорном обмене выявлены у 47 (36,4%) больных (у 40 с аденомой гипофиза и у 7 – без аденомы). Изменения в содержании ионизированного Са в сыворотке крови наблюдались у 14 (29,9%) пациентов основной группы. Была выявлена прямая корреляция между уровнем пролактина и С-терминального телопептида ($r=0,5284$; $p<0,05$) и обратная зависимость между пролактином и остеокальцином ($r=-0,4015$; $p<0,05$). Степень увеличения активности АлАТ и АсАТ коррелировала с повышенным уровнем пролактина ($r=0,758$; $p<0,05$). При проведении корреляции между коэффициентом атерогенности и уровнем пролактина выявлена положительная закономерность ($r=0,822$; $p<0,05$). При УЗИ жировой гепатоз был выявлен у 52 (40%) человек, из которых у 45 (34,6%) наблюдалась различная степень ожирения. Изучение биоптатов печени у 9 показало, что в большинстве случаев ($n=7$) отмечалась минимальная или средняя степень жировой дистрофии гепатоцитов.

Заключение: установлено, что у больных с гиперпролактинемией, особенно при пролактиноме гипофиза, наблюдается предрасположенность к развитию остеопенического синдрома. Уточнение изучения процессов ремоделирования костной ткани выявило преобладание процессов резорбции над процессами костеобразования, что в итоге приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани. Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является липидная триада: гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеидов высокой и повышение уровня липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, остеопения, остеопороз, неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Анварова ШС, Пирматова МА, Аvezov СА. Некоторые аспекты метаболических изменений при гиперпролактинемии опухолевого и неопухового генеза. *Вестник Авиценны*. 2018;20(4):448-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-448-454>

SOME ASPECTS OF METABOLIC CHANGES IN HYPERPROLACTINEMIA OF TUMOUR AND NON-TUMOUR GENESIS

SH.S. ANVAROVA¹, M.A. PIRMATOVA¹, S.A. AVEZOV²

¹ Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Institute of Gastroenterology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study some features of metabolic changes in the bone system and liver in a tumour and non-tumour genesis of hyperprolactinemia.

Methods: 130 (90 women and 40 men, aged from 17 to 56 years) patients with tumour hyperprolactinemia (91 patients, 41 with macroadenoma and 50 with pituitary microadenoma) and non-tumour (39 patients) genesis were examined. The control group consisted of 30 people. The levels of hormones (prolactin, follicle-stimulating, luteinizing, thyrotropic, estradiol and testosterone), markers of bone metabolism (osteocalcin and C-terminal telopeptide), cholesterol, blood lipoproteins, transaminase, the concentration of vitamin D, as well as morphological studies of the liver.

Results: A decrease in bone density according to densitometry and changes in calcium-phosphorus metabolism were detected in 47 (36.4%) patients (40 with pituitary adenoma and 7 without adenoma). Changes in the content of ionized Ca in serum were observed in 14 (29.9%) patients of the main group. A direct correlation was found between the level of prolactin and the C-terminal telopeptide ($r=0.5284$; $p<0.05$) and the inverse relationship between prolactin and osteocalcin ($r=-0.4015$; $p<0.05$). The degree of increase in the activity of ALAT and ASAT correlated with an increased level of prolactin ($r=0.758$; $p<0.05$). The correlation between the atherogenic coefficient and the level of prolactin revealed a positive pattern ($r=0.822$; $p<0.05$). Ultrasound revealed fatty hepatosis in 52 (40%) people, of whom 45 (34.6%) had different degrees of obesity. A study of liver biopsy specimens in 9 showed that in most cases ($n=7$) there was a minimal or moderate degree of fatty degeneration of hepatocytes.

Conclusions: It has been established that in patients with hyperprolactinemia, especially with pituitary prolactinoma, there is a predisposition to the development of the osteopenic syndrome. Refinement of the study of bone tissue remodelling processes revealed the predominance of resorption processes over bone formation processes, which, as a result, leads to disruption of bone tissue microarchitectonics. The most common variant of dyslipidemia in the metabolic syndrome is the lipid triad: hypertriglyceridemia, a low level of high-density lipoproteins and an increase in the level of low-density lipoproteins.

Keywords: Hyperprolactinemia, osteopenia, osteoporosis, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance.

For citation: Anvarova ShS, Pirmatova MA, Avezov SA. Nekotorye aspekty metabolicheskikh izmeneniy pri giperprolaktinemii opukholevogo i neopukholevogo genеза [Some aspects of metabolic changes in hyperprolactinemia of tumour and non-tumour genesis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2018;20(4):448-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-448-454>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гиперпролактинемия (ГПРЛ) занимает одно из важных мест при расстройствах половой функции, как у женщин, так и у мужчин. По данным различных авторов, частота встречаемости ГПРЛ у мужчин с нарушением половой функции составляет от 16 до 40%, и при наличии бесплодия – от 1 до 30 % [1]. У женщин же данный показатель составляет 24 случая на 100 тыс. человек в год, и у 70% из них сочетается с галактореей и бесплодием [2]. Длительная и стабильная ГПРЛ приводит к торможению секреции лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и развитию дисфункции половых структур [3].

Однако пролактин нельзя отнести к гормонам, контролирующим только лишь репродуктивную функцию, лактацию. Влияние его очень разнообразно и до конца не изучено [4]. Имеются наблюдения, показывающие, что пролактин участвует в иммунном ответе, психоневрологическом состоянии, а также в водно-минеральном обмене, энергетическом балансе, взаимосвязь которых доказать несложно, особенно учитывая развитие гиперпролактинемического гипогонадизма, вызывающего гипострогениемии, и в последующем приводящего к дислипидемии [5, 6]. По данным ряда авторов, длительно текущая ГПРЛ способствует развитию остеопенического синдрома [7, 8]. Имеются указания о влиянии повышенного пролактина на нарушение жиросодержащего обмена, функциональное состояние печени [9, 10], а также поражение глаз, особенно среди женщин детородного возраста [11]. Некоторые авторы выявили также инсулинорезистентность, наблюдающуюся у больных с ГПРЛ и ожирением [12, 13].

Одним из метаболических нарушений при ГПРЛ является и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [9, 14, 15]. Суть патологических изменений в паренхиме печени при данной патологии заключается в формировании воспалительной инфильтрации на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [9, 16]. Между тем, источников литературы, посвящённых вопросам развития НАЖБП у больных с ГПРЛ, недостаточно, в связи с чем, научные изыскания в этом направлении считаются актуальными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить некоторые особенности метаболических изменений костной системы и печени при опухолевом и неопухолевом генезе гиперпролактинемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 130 больных с диагнозом «гиперпролактинемия», среди которых было 90 женщин и 40 мужчин в возрасте от 17 до 56 лет, средний возраст составил $30,3 \pm 1,0$ лет. Среди обследованных больных опухолевой генез патологии выявлен у 91 пациента с: макроаденомой гипофиза (19 женщин и 22 мужчин, средний возраст – $34,9 \pm 2,9$ и $40,7 \pm 2,4$ лет соответственно); микроаденомой гипофиза (41 женщина и 9 мужчин, средний возраст – $29,1 \pm 1,1$ и $23,3 \pm 1,3$ лет соответственно). Неопухолевой генез патологии наблюдался у 39 больных (30 женщин и 9 мужчин, средний возраст – $26,4 \pm 0,9$ и $23,7 \pm 2,2$ лет соответственно).

Критерием включения явился установленный диагноз гиперпролактинемии опухолевого и неопухолевого генеза.

Критериями исключения явились: больные с заболеваниями, вызывающими симптоматическую гиперпролактинемии (аденомиоз, эндометриоз и др.); наличие в анамнезе других заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет I типа, гипо-

тиреоз); признаки цирроза печени; предшествовавшее курсовое лечение анестетиками, антидепрессантами, гипотензивными препаратами, нейролептиками, серотонинергическими средствами (амфетамины, галлюциногены) и т.д.

Контрольная группа включала в себя лиц, сопоставимых с исследуемой группой по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ), не имеющих в анамнезе и на момент обследования сопутствующей эндокринной патологии, заболеваний печени и не получавших лечение препаратами, влияющими на репродуктивную систему в течение последнего года. Эта группа была представлена в количестве 30 человек (15 мужчин и 15 женщин), в возрасте от 20 до 42 лет, средний их возраст составил $31,2 \pm 1,1$ лет.

Обследование пациентов включало клинический осмотр, уточнение уровней гормонов, оценку состояния печени, содержания витамина D, а также маркёров костного метаболизма. Проводилась оценка состояния репродуктивной системы, в частности, у женщин уточнялись характер менструального цикла, наличие родов и аборт в анамнезе, возраст менархе, состояние молочных желёз; у мужчин – состояние половых органов, наличие гинекомастии, характеристика либидо и потенции. Метаболические нарушения также включали в себя изменение и динамику веса, их взаимосвязь с симптомами основного заболевания.

Определение гормонального статуса включало в себя исследование уровней пролактина, фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, эстрадиола (Э2) и тестостерона (Т), которые были выявлены радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов.

Исследовались показатели маркёров костного ремоделирования (остеокальцин и С-терминальный телопептид) и витамин D (25-гидроксикальциферол) иммуноферментным методом Cross Laps TM Elisa.

Функциональное и морфологическое состояние печени (уровень трансаминаз) оценивали общепринятыми методиками. Биопсия печени проводилась у 9 больных под ультразвуковым контролем. Кроме того, больным для определения генеза заболевания проводилась МРТ головного мозга на аппарате GE Brivo 0,4T (США), ультразвуковое исследование внутренних органов проводилось на аппарате Mindray DP-1100 Plus (КНР), исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проведено методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате GE Prodigy Pro (США).

Показатели холестерина при референсных значениях $3,4-5,2$ ммоль/л и уровень триглицеридов при норме $0,45-1,71$ ммоль/л определялись с использованием стандартных наборов. Коэффициент атерогенности (норма $2,0-3,0$) рассчитывали по формуле: $КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$. Диагностические пробы проводились на базе биохимической лаборатории «Национального диагностического центра», под руководством зав. отделением Хошимовой Х.Х.

Анализ полученных данных проводили на ПК с помощью прикладной программы «Statistica 6.0». Дисперсионный анализ для межгрупповых множественных выборок проводили методом ANOVA (Н-критерий Крускала-Уоллиса), для сравнения независимых пар использовали U-критерий Манна-Уитни. Для зависимых пар использовался непараметрический статистический T-критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия показателей были статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1 Показатели характерных изменений МПКТ у обследованных больных и лиц контрольной группы

Область		Микроаденома (n=21)	Макроаденома (n=19)	Без аденомы (n=7)	Контроль (n=30)	p
L ₁ -L ₄	T-s	-1,39±0,13	-1,78±0,13 p ₁ >0,05	-0,77±0,35 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,44±0,27 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
	Z-s	-1,40±0,12	-1,47±0,15 p ₁ >0,05	-0,46±0,32 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,35±0,26 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
DTL	T-s	-0,94±0,19	-1,26±0,22 p ₁ >0,05	-0,79±0,27 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,45±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
	Z-s	-0,89±0,20	-0,96±0,23 p ₁ >0,05	-0,79±0,30 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,25±0,18 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	<0,001
DTR	T-s	-0,88±0,18	-1,31±0,27 p ₁ >0,05	-0,67±0,36 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,45±0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
	Z-s	-0,74±0,20	-1,08±0,25 p ₁ >0,05	-0,41±0,39 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,25±0,18 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	<0,01
Правое предплечье	T-s	-0,82±0,10	-1,85±0,76 p ₁ >0,05	-1,10±0,30 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,56±0,24 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	<0,01
	Z-s	-0,62±0,29	-1,50±0,85 p ₁ >0,05	-0,77±0,63 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,66±0,23 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	<0,01
Левое предплечье	T-s	-1,32±0,22	-2,10±0,96 p ₁ >0,05	-1,17±0,33 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,56±0,24 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0,01
	Z-s	-1,20±0,18	-1,98±0,86 p ₁ >0,05	-1,17±0,33 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	0,66±0,23 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов с микроаденомой; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов с макроаденомой; p₃ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов без аденомы (p₁-p₃ – по U-критерию Манна-Уитни).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинических симптомов ГПРЛ у женщин позволило выявить наличие первичной аменореи у 39,1%, вторичной аменореи у 16,7% обследованных лиц, галактореи – в 71,1% случаев и бесплодия – в 62,2% наблюдениях. Клинические признаки заболевания у мужчин были более скудными и выражались в снижении потенции у 67,5% и либидо у 70%, наличие гинекомастии в 35% наблюдений, головных болей и головокружений в 60% случаев, преимущественно у лиц с макроаденомой.

В процессе проведённой денситометрии снижение плотности костной ткани выявлено у 47 (36,4%) больных, в том числе 13 (27,7%) мужчин и 34 (72,3%) женщин. С аденомой гипофиза было 40 пациентов, а у 7 человек аденомы не было. Учитывая,

что среди обследованных были пациенты моложе 50 лет, оценка показателей денситометрии проводилась в основном по Z-критериям, в трёх основных зонах (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что в процессе обследования выявлены 41 (31,7%) больной с остеопенией (в том числе 12 мужчин и 29 женщин) и 6 (4,6%) пациентов с остеопорозом (1 мужчина и 5 женщин).

Было отмечено, что поражение поясничного отдела позвоночника наблюдалось у 35 (74,4%) больных, бедренной кости у 21 (44,6%) и костей предплечья у 12 (25,5%) пациентов с ГПРЛ. Сочетанное поражение в трёх обследуемых зонах наблюдалось у 6 (12,8%), в двух зонах (кости таза и поясничный отдел позвоночника) – у 18 (38,3%) больных. Изменения в кальций-фосфор-

ном обмене выявлены у 47 (36,4%) пациентов с синдромом ГПРЛ и снижением МПКТ. Причём снижение уровня общего кальция отмечено у 7 (15,3%), существенного изменения уровня фосфора в крови у больных по сравнению с лицами контрольной группы не выявлено ($p > 0,05$). Однако нами обнаружены изменения в содержании ионизированного Са в сыворотке крови, снижение которого наблюдалось у 14 (29,9%) пациентов основной группы. Уровень щёлочной фосфатазы у больных с ГПРЛ был достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

Исследование уровней биохимических маркёров костной ткани у 47 пациентов с гиперпролактинемическим синдромом выявило достоверное снижение содержания остеокальцина у больных с ГПРЛ как опухолевого, так и неопухолевого генеза, коррелирующее с изменением костной плотности. Содержание же С-терминального телопептида было достоверно повышено ($p < 0,05$), особенно в группе пациентов с опухолевым генезом патологии (табл. 2). Следует отметить, что в наших исследованиях обнаруженный дефицит витамина D был более выражен в группе больных с ГПРЛ опухолевого генеза ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий между группами больных мужчин и женщин при исследовании маркёров костного образования и костной резорбции обнаружено не было ($p > 0,05$).

Нами была проведена корреляция уровня пролактина с показателями маркёров костного ремоделирования с целью определения влияния его на нарушение костной системы. Была выявлена прямая корреляция между уровнем пролактина и СТх ($r = 0,5284$; $p < 0,05$) и обратная зависимость между пролактином и ОК ($r = -0,4015$; $p < 0,05$). Отмечена чёткая зависимость показателей МПКТ и маркёров костного ремоделирования.

В процессе обследования клиническая симптоматика патологии печени у больных с ГПРЛ, независимо от генеза забо-

левания, была скудна и неспецифична. Большинство больных жаловалось на слабость и усталость. У 26 (20%) отмечались нарушения стула, метеоризм, похудание и артралгия. При ультразвуковом исследовании жировой гепатоз был выявлен у 52 (40%) человек, у 45 (34,6%) из них наблюдалась различная степень ожирения, а у 7 (5,4%) индекс массы тела был в пределах нормы.

Признаки гепатоза на УЗИ характеризовались повышением эхогенности печени, обеднением сосудистого рисунка при неизменённой структуре органа. Гиперэхогенность печени отмечена у 43 (33,1%) больных, преимущественно в группе больных с ГПРЛ опухолевого генеза с наличием ожирения, кроме того, у 34 (26,1%) пациентов выявлена умеренная гепатомегалия. В группе больных с неопухолевым генезом ГПРЛ данные признаки отмечались лишь у 7 (5,4%) пациентов.

Изменение биохимических показателей крови, в частности повышение уровней АлАТ и АсАТ в 2-2,5 раза, в группе больных с избыточной массой тела и ожирением отмечалось у 41 (31,6%) ($p < 0,05$) пациента, что в 80% случаев сочеталось с изменениями ультразвуковой картины (табл. 3). Повышение этих показателей до 1,5 раза имело место лишь у 5 (3,8%) пациентов в группе больных с нормальным индексом массы тела. Необходимо отметить, что степень повышения активности аминотрансфераз коррелировала с повышенным уровнем пролактина ($r = 0,758$; $p < 0,05$).

Нами изучены биоптаты печени 9 больных с ГПРЛ и сонографическими признаками стеатоза. При микроскопии выявлена различная степень жировой дистрофии гепатоцитов (табл. 4).

При минимальной и средней степени жировой инфильтрации дольковое и балочное строение печени были сохранены. Гепатоциты – без резкого полиморфизма, цитоплазма мелкозернистая с чёткими межклеточными границами и нормохромными ядрами. Мелкие фокальные некрозы с лейкоцитарной инфи-

Таблица 2 Маркёры костного метаболизма у больных с ГПРЛ

Показатель	Микроаденома	Макроаденома	Без аденомы	Контроль	p
ОК	муж (n=4) 20,4±1,9	(n=9) 7,4±0,6 $p_1 < 0,05$	-	(n=15) 24,5±2,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001
	жен (n=17) 11,5±1,8	(n=10) 9,7±1,9 $p_1 > 0,05$	(n=7) 14,3±2,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	(n=15) 18,9±1,8 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	<0,01
СТх	муж (n=4) 0,80±0,07	(n=9) 0,94±0,11 $p_1 > 0,05$	-	(n=15) 0,37±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001
	жен (n=17) 0,65±0,08	(n=10) 1,39±0,15 $p_1 < 0,05$	(n=7) 0,27±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	(n=15) 0,35±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$	<0,001
Витамин D3	34,0±3,2	28,5±2,0 $p_1 > 0,05$	31,6±1,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	42,8±2,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с пациентами с микроаденомой; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов с макроаденомой; p_3 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов без аденомы (p_1 - p_3 – по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 3 Показатели трансаминаз у больных с ГПРЛ

Показатели	Опухолевого генеза	Неопухолевого генеза	Контрольная группа	p
АлАТ	73,77 ±4,04	49,15±3,02 p ₁ <0,05	35,13±0,98 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	p<0,001
АсАТ	65,1±3,09	45,92±3,07 p ₁ <0,05	33,0±0,93 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	p<0,05
Размеры печени по данным УЗИ	144,90±0,46	139,3±0,18 p ₁ <0,05	139,17±0,32 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	p<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (ANOVA Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов с пролактиномами; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми у пациентов без опухолей гипофиза (p₁-p₂ – по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 4 Морфологическая характеристика биоптатов печени больных с ГПРЛ и стеатозом печени

Степень поражения печени	Морфологические показатели				
	Жировая инфильтрация	Дистрофия	Очаги некроза	Фиброз	Клеточная инфильтрация
Минимальная (n=3)	+	-	-	+/-	+/-
Средняя (n=4)	++	+/-	+/-	+	+
Выраженная (n=2)	+++	+ / ++	+/-	++	++

трацией встречались в отдельных участках биоптата. Обращало на себя внимание очаговое крупнокапельное ожирение паренхимы. Портальные тракты были без особых изменений.

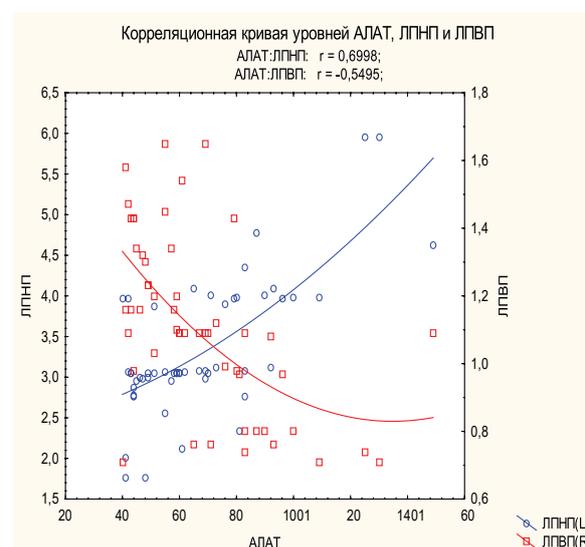
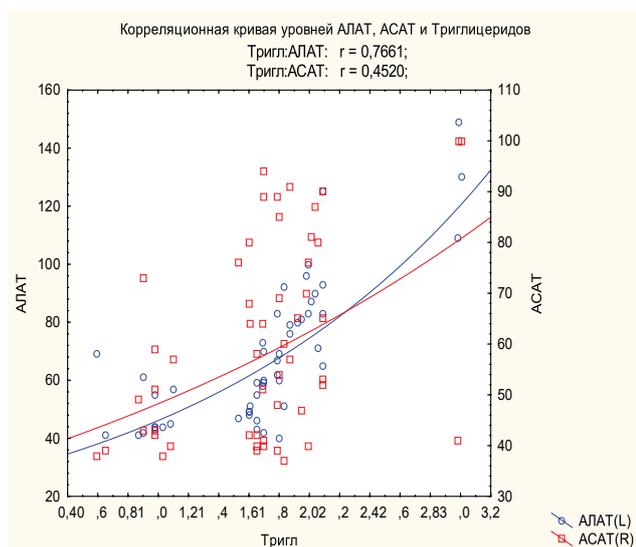
При более тяжёлой форме стеатогепатита манифестировало выраженное, практически диффузное крупнокапельное ожирение паренхимы с образованием жировых кист. В участках без жировой инфильтрации гепатоциты имели гомогенную цитоплазму и некрпные нормохромные ядра. Очаги некроза были с лимфоцитарной инфильтрацией. Портальные тракты были огрубевшими за счёт фиброза.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что поражение печени у пациентов с ГПРЛ и избыточным весом проте-

кает по типу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) различной степени. У 52 больных с сонографическими признаками гепатоза печени на основании клинко-функциональных и морфологических данных диагностирован простой стеатоз у 11 больных и неалкогольный стеатогепатит – у 41 пациента. Проведённые исследования свидетельствуют о необходимости более тщательного обследования пациентов с наличием стеатоза для уточнения возможной причины его возникновения.

Анализ показателей липидного спектра у больных с ГПРЛ различного генеза показал достоверные различия по сравнению с лицами контрольной группы (p<0,05). Выявлено повышение уровня холестерина у 36,9% больных с ГПРЛ, повыше-

Рис. Корреляция показателей АлАТ и АсАТ с уровнями триглицеридов и липопротеидов у больных с гиперпролактинемией (по методу Спирмена)



ние ЛПНП и ЛПОНП отмечено у 16,9% и снижение показателей ЛПВП у 12,2% пациентов. Уровень же триглицеридов в крови у больных с ГПРЛ как опухолевого, так и неопухолевого генеза был повышен в 25,6% случаях. Была проведена корреляция между показателями АлАТ и АсАТ с уровнями триглицеридов и ЛПНП, где наблюдалась положительная кривая, а с ЛПВП – обратная (рис.).

Обнаружено некоторое повышение соотношения количества холестерина в атерогенной фракции липопротеидов и индекса атерогенности у 55,7% больных с ГПРЛ. При проведении корреляции КА с уровнем пролактина нами выявлена положительная закономерность ($r=0,822$; $p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые исследования свидетельствуют о том, что у больных с ГПРЛ, особенно в группе пациентов с пролактиномой гипофиза, наблюдается предрасположенность к развитию остеопенического синдрома. Уточнение изучения процессов резорбции костной ткани выявило преобладание процессов резорбции над процессами костеобразования, что в итоге приводит к нарушению микроархитектоники костной ткани. Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме, лежащем в основе развития НАЖБП является липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ЛПВП и повышения ЛПНП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2014.11.003>.
2. Сохадзе ХС, Сабуров АВ, Гаврилова НП. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы. *Фундаментальные исследования.* 2013;9(4):734-43.
3. Ходжамуродова ДА, Косимова СИ. Клинические особенности гиперпролактинемии при йоддефицитных заболеваниях. *Вестник Авиценны.* 2014;3:50-4.
4. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine.* 2014;47(1):64-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0334-7>.
5. Корнетова ЕГ, Микилев ФФ, Лобачёва ОА, Бородюк ЮН, Бойко АС, Семке АВ. Клинические и иммунологические особенности гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией, принимающих рisperидон. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2016;26(1):5-11.
6. Себко ТВ, Хейдар ЛА, Конева СС. Гиперпролактинемия. *Российский медицинский журнал.* 2016;22(5):250-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259>.
7. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta18110>.
8. Гаибов АД, Анварова ШС, Камолов АН, Курбанова МО, Калмыков ЕЛ, Садриев ОН. Некоторые особенности диагностики и лечения больных с опухолями надпочечников. *Вестник Авиценны.* 2011;4:19-24.
9. Röss C, Maeser PA, Tschoner A, Loacker L, Salzmänn K, Staudacher G, et al. Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Horm Metab Res.* 2014;46(11):800-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375612>.
10. Гаффарова ИИ, Бучнева НВ. Гиперпролактинемия. Диагностика и лечение. *Наука и мир.* 2016;2(5):47-8.
11. Иванова НВ, Чистякова СВ, Каёткина ЕВ. Современные представления об этиопатогенезе синдрома «сухого глаза» у женщин детородного возраста при гиперпролактинемии. *Российская детская офтальмология.* 2015;1:35-40.
12. Московкина АВ, Пузикова ОЗ, Линде ВА, Рыбинская НП. Гиперпролактинемия у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении. *Детская больница.* 2013;2:34-9.
13. Рыкова ОВ. Гиперпролактинемия: оптимальный алгоритм лабораторной диагностики. *Здоровье женщины.* 2016;3:126-9.

REFERENCES

1. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):71-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2014.11.003>.
2. Sokhadze KS, Saburov AV, Gavrilova NP. Realizatsiya programmy vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy u zhenshchin s giperprolaktinemiyey i disfunktsiyey shchitovidnoy zhelezy [Implementation of the assisted reproductive technology program in women with hyperprolactinemia and thyroid dysfunctions]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013;9(4):734-43.
3. Khodzhamurodova JA, Kosimova SI. Klinicheskie osobennosti giperprolaktinemii pri yoddefitsitnykh zabolevaniyakh [Clinical features of hyperprolactinemia in iodine deficiency diseases]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2014;3:50-4.
4. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine.* 2014;47(1):64-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0334-7>.
5. Kornetova EG, Mikilev FF, Lobachyova OA, Borodyuk YuN, Boyko AS, Semke AV. Klinicheskie i immunologicheskie osobennosti giperprolaktinemii u patsientov s shizofreniyey, primimayushchikh risperidon [Clinical and immunological features of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with risperidone]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixhiatriya.* 2016;26(1):5-11.
6. Sebko TV, Kheydar LA, Koneeva SS. Giperprolaktinemiya [The hyperprolactinemia]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;22(5):250-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259>.
7. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, et al. Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess.* 2014;18(11):1-180. Available from: <http://dx.doi.org/10.3310/hta18110>.
8. Gaibov AD, Anvarova ShS, Kamolov AN, Kurbanova MO, Kalmykov EL, Sadriev ON. Nekotorye osobennosti diagnostiki i lecheniya bol'nykh s opukholyami nadpocheknikov [Some features of diagnosis and treatment of patients with adrenal tumors]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin].* 2011;4:19-24.
9. Röss C, Maeser PA, Tschoner A, Loacker L, Salzmänn K, Staudacher G, et al. Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Horm Metab Res.* 2014;46(11):800-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1375612>.
10. Gaffarova II, Buchneva NV. Giperprolaktinemiya. Diagnostika i lechenie [Hyperprolactinemia. Diagnosis and treatment]. *Nauka i mir.* 2016;2(5):47-8.
11. Ivanova NV, Chistyakova SV, Kayotkina EV. Sovremennyye predstavleniya ob etiopatogeneze sindroma «sukhogo glaza» u zhenshchin detorodnogo vozrasta pri giperprolaktinemii [Current conceptions about the etiopathogenesis of the "dry eye" syndrome in women of childbearing age with hyperprolactinemia]. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya.* 2015;1:35-40.
12. Moskovkina AV, Puzikova OZ, Linde VA, Rybinskaya NP. Giperprolaktinemiya u devochek-podrostkov s sindromom giperandrogenii [Hyperprolactinemia in adolescent girls with hyperandrogenism]. *Detskaya bol'nitsa.* 2013;2:34-9.
13. Rykova OV. Giperprolaktinemiya: optimal'nyy algoritim laboratornoy diagnostiki [Hyperprolactinemia: optimal algorithm for laboratory diagnostics]. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2016;3:126-9.

14. Ахкубекова НК, Лубенский ВВ. Медицинская реабилитация больных с остеопеническим синдромом, ассоциированным с функциональной гиперпролактинемией, на санаторно-курортном этапе. *Курортная медицина*. 2015;2:54-7.
15. Лукьяненок ПИ. Концепция динамического наблюдения за пациентами с гиперпролактинемией с позиций магнитно-резонансной томографии. *Успехи современного естествознания*. 2015;3:46-50.
16. Рыкова ОВ. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;4:55-8.
14. Akhkubekova NK, Lubensky VV. Meditsinskaya reabilitatsiya bol'nykh s osteopenicheskim sindromom, assotsirovannym s funktsional'noy giperprolaktinemiyei, na sanatorno-kurortnom etape [Medical rehabilitation of patients with osteopenia syndrome combined with functional hyperprolactinemia at the sanatorium stage]. *Kurortnaya meditsina*. 2015;2:54-7.
15. Lukyanyonok PI. Kontseptsiya dinamicheskogo nablyudeniya za patsientami s giperprolaktinemiyei s pozitsiy magnitno-rezonansnoy tomografii [The concept of dynamic monitoring of patients with giperprolaktinemia from the positions of the magnetic resonance imaging]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015;3:46-50.
16. Rykova OV. Laboratornye aspekty diagnostiki giperprolaktinemii [Laboratory aspects of hyperprolactinemia diagnosis]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2015;4:55-8.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анварова Шакарджон Саидоровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Пирматова Махина Абдурахимовна, аспирант кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

Авезов Сайфулло Абдуллоевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по науке, Институт гастроэнтерологии

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пирматова Махина Абдурахимовна
аспирант кафедры эндокринологии, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (985) 401122
E-mail: m.a.pirmatova@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: АШС
Сбор материала: ПМА
Статистическая обработка данных: ПМА
Анализ полученных данных: АШС, АСА
Подготовка текста: АШС
Редактирование: АШС, АСА
Общая ответственность: АШС

Поступила 28.06.2018
Принята в печать 05.11.2018

И AUTHOR INFORMATION

Anvarova Shakardzhon Saidoromovna, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Pirmatova Makhina Abdurakhimovna, Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

Avezov Sayfullo Abdulloevich, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Pirmatova Makhina Abdurakhimovna
Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (985) 401122
E-mail: m.a.pirmatova@gmail.com

Submitted 28.06.2018
Accepted 05.11.2018