

НАРУШЕНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ СИНДРОМЕ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

И. Б. ЖУРТОВА^{1*}, А. Г. РУМЯНЦЕВ²

¹ к.м.н., докторант ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ» им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, г. Москва;

² д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, г. Москва

У многих больных с пролактинсекретирующими аденомами гипофиза отмечается снижение минеральной плотности кости (МПК), обусловленное преобладанием процессов резорбции в кости и развитием вторичного пролактин-индуцированного гипогонадизма. Нормализация уровня пролактина у подростков способствует повышению МПК, но не приводит к полному восстановлению костной массы. Несмотря на то, что у больных с гиперпролактинемией наблюдается снижение МПК, частота переломов у них не отличается от таковой в общей популяции.

Ключевые слова: пролактин, минеральная плотность костной ткани, костная масса, гиперпролактинемия, гипогонадизм.



Основной функцией пролактина является его участие в развитии эпителия молочной железы и лактации. Однако накопленные в медицине данные указывают на то, что пролактин обладает широким спектром биологических эффектов и принимает участие в водно-солевом балансе, иммунной системе, росте и развитии, углеводном и жировом метаболизмах [1, 2]. Длительная устойчивая гиперпролактинемия (ГП) приводит к подавлению секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), торможению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и последующему снижению секреции эстрадиола и тестостерона. Пролактин-индуцированный дефицит половых стероидов является основным фактором, приводящим к потере костной массы.

Пубертатный возраст является критическим периодом с точки зрения формирования костной системы, так как около половины пиковой костной массы достигается в подростковом возрасте. В этот период скелет становится мишенью для половых гормонов, и особенности его формирования с этого времени определяются как уровнем, так и соотношением различных стероидов [3]. Пиковая костная масса — наивысшее значение костной массы, достигнутое в ходе онтогенеза, накапливается примерно до 30 лет. Было доказано, что пиковая костная масса на 80% определяется генетически [4, 5], в то время как остальные 20% обусловлены факторами окружающей среды, в том числе повышенной секрецией половых гормонов в период полового созревания [6]. Оптимальное потребление кальция и витамина D являются важным залогом достижения пиковой костной массы у подростков. За время полового созревания в норме накапливается до 40-60% пиковой костной массы, а к окончанию пубертата уровень минерала в скелете может достигать 80-89% от пиковой костной массы взрослого человека. У девочек-подростков, примерно 90% от пиковой костной массы достигается к 16,9±1,3 годам [7, 8]. Темпы поглощения кальция и формирования костной системы значительно замедляются у девочек с поздним менархе и нарушениями менструального цикла [8, 9, 10]. Все это повышает внимание к изменениям в скелете подростка при патологических состояниях, способных нарушать интенсивно идущие процессы роста, обновления и минерализации костей на данном этапе онтогенеза. К таким состояниям относится дефицит половых гормонов, обусловленный длительным течением синдрома ГП, препятствующий адекватному накоплению пиковой костной массы у подростков и создающий предпосылки для более раннего развития остеопороза и остеопоротических переломов.

У животных пролактин повышает активность почечной 1 α -гидроксилазы, приводя тем самым к повышению уровня

1,25-дигидроксивитамина D и усилению кишечной абсорбции кальция [11]. Было высказано предположение, что в организме человека пролактин также может играть роль в процессах абсорбции кальция во время беременности и лактации. В более ранних исследованиях при сравнительной оценке показателей 1,25-дигидроксивитамина D, кальция, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, фосфора и анализе кишечной абсорбции кальция у пациенток с пролактиномами и у здоровых лиц убедительных доказательств участия пролактина в метаболизме витамина D и кальция получено не было [12, 13, 14].

Ранее считалось, что пролактин может оказывать прямое воздействие на костную ткань [15], однако ясно, что наиболее важным фактором, ведущим к потере костной массы у больных с синдромом ГП, является дефицит половых гормонов. У пациенток с синдромом ГП и регулярными менструациями не отмечается снижение минеральной плотности кости (МПК) позвоночника. Кроме того, МПК позвонков у девушек с гипоталамической аменореей и нормальным уровнем пролактина значительно ниже, чем у здоровых и пациенток с ГП, у которых менструальный цикл не нарушен. У больных с синдромом ГП и олигоменореей МПК имеет промежуточные значения между теми же показателями у здоровых и пациенток с аменореей негиперпролактинемического генеза [12]. Также выявлены незначимо выраженные корреляции между степенью потери костной массы и сывороточными уровнями эстрадиола [16] и продолжительностью аменореи [12, 16].

Маркеры метаболизма костной ткани

Костная ткань динамична, ее образование и резорбция продолжают в течение всей жизни, и этот процесс называется «ремоделирование». Ремоделирование является результатом сложных взаимодействий между костными клетками двух типов: остеобластами, ответственными за образование костной ткани, и остеокластами, ответственными за ее резорбцию. Образование и резорбция костной ткани — независимые процессы, которые в норме тесно сопряжены. Эта тесная взаимосвязь необходима для поддержания биохимической устойчивости скелета, обеспечивающего сохранение организации костной структуры, ее развитие и прочность.

Дефицит эстрогенов обычно приводит к ускоренной костной резорбции прежде всего из губчатой ткани кости, чем кортикальной, что связано с более высокими темпами ремоделирования в ней. Поэтому неудивительно, что маркеры резорбции кости, деоксипиридинолин мочи (ДПИД, deoxypyridonoline in urine, DPD) и N-телопептид коллагена

* e-mail: zhino7@mail.ru

I типа (cross-linked N-telopeptide of bone type I collagen, NTx) повышены у больных с синдромом ГП. Костный коллаген характеризуется наличием поперечных связей между отдельными молекулами коллагена, которые играют большую роль в его стабилизации и представлены в виде деоксипиридинолина (ДПИД). Выход ДПИД в сосудистое русло из кости происходит в результате его разрушения остеокластами. На сегодняшний день ДПИД считают одним из достоверных маркеров резорбции кости. При оценке ДПИД у подростков с ГП необходимо учитывать, что содержание ДПИД у них в крови значительно выше, чем у взрослых, в связи с большей скоростью костного метаболизма [17].

Развитие рентгеновских методов диагностики остеопороза — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии — денситометрии, и появление возможности измерять костную массу позволили разграничить понятия «остеопороз» и «остеопения». Следует отметить, что в педиатрической практике необходимо использовать специальные «детские» денситометрические программы. При этом у детей определяется не Т-критерий, дающий информацию о МПК в процентах от пика костной массы лиц в возрасте 20 лет (минеральный состав кости в этом возрасте считается оптимальным), а Z-критерий в процентах от половозрастного норматива и в величинах стандартного отклонения от средне-теоретической нормы — SD (standard deviation или сигма). У детей и подростков используется только этот относительный показатель денситометрии [18].

Другие факторы, влияющие на потерю костной массы

Хотя снижение уровня эстрогенов является основным фактором, способствующим потере костной массы у больных с синдромом ГП, другие гормоны также принимают опосредованную роль. Имеются данные о взаимосвязи МПК и содержания андрогенов в крови. У больных с синдромом ГП и гипоталамической аменореей отмечается более низкий уровень свободного тестостерона, чем у пациенток с регулярными менструациями [12]. В одномоментном поперечном групповом исследовании была выявлена прямая корреляция между уровнем тестостерона и костной массой позвоночника в подгруппе пациенток с аменореей. Положительные корреляции также отмечались между МПК и уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С, Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) [12].

Восстановление МПК при лечении синдрома ГП

Нормализация уровня пролактина и восстановление гонадной функции приводят к нарастанию костной массы. Colao et al. и DiSomma et al. отметили увеличение МПК позвоночника на 1,1-3,6% и на 1,2-3,5% бедренной кости через 12–24 месяца лечения агонистами дофамина [19, 20]. У юношей нормализация уровня пролактина в крови с помощью агонистов дофамина, оперативного лечения или лучевой терапии приводит к улучшению МПК и нарастанию костной массы только в том случае, когда удается скомпенсировать гипогонадизм. При этом улучшение показателей костного образования коррелирует с повышением уровня тестостерона в сыворотке крови. Нормализация уровня пролактина без восстановления гонадной функции не приводит к улучшению МПК [20]. Таким образом, у юношей с пролактиномами потеря костной массы связана с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, в большей степени обусловленным снижением уровня эстрадиола, чем тестостерона [21]. Однако каковы фармакологические перспективы применения препаратов эстрадиола у мужчин и юношей с ГП и пониженной МПК, в настоящее время еще не ясно [22].

Несмотря на то, что лечение синдрома ГП агонистами дофамина приводит к восстановлению костной массы, дан-

ных о полной нормализации МПК не получено. Так, у пациентов с пролактиномами, находившихся под наблюдением в течение 9 лет после нормализации уровня пролактина и восстановления гонадной функции, МПК была ниже, чем у пациентов контрольной группы, соответствующих по возрасту и полу пациентам основной группы [12, 16, 19, 20, 23, 24].

Эффективность лечения зависит от изменений в соотношении маркеров костной резорбции и костного образования. Однако накопленных в настоящее время данных недостаточно, чтобы оценить, насколько маркеры костной резорбции и формирования кости восстанавливаются к исходно нормальному. Shaarawy et al. отметили повышение уровня остеокальцина, костной фракции щелочной фосфатазы и нормализацию деоксипиридинолина и N-телопептида коллагена I типа после 12 недель терапии бромокриптином (Bromocriptine, Gedeon Richter, Венгрия) [23]. Ряд других исследователей также показали, что терапия в течение 1 года различными агонистами дофамина приводит к увеличению уровня остеокальцина и значительному снижению N-телопептида коллагена I типа [20, 25].

Возраст манифестации синдрома ГП и развития гипогонадизма может играть роль в степени улучшения показателей МПК на фоне лечения. Потеря костной массы у молодых пациентов с ГП более значима, чем у взрослых. Colao et al. показали, что у пациентов с манифестацией ГП в возрастном периоде 16-22 года показатели «Т-критерия» были ниже и повышение показателей костной массы после лечения было менее успешным, чем у пациентов с манифестацией ГП в возрасте от 30 до 58 лет [20]. Предположительно, низкие показатели, «Т-критерия» могут отражать недостаточность достижения пиковой костной массы у молодых пациентов из-за развития ГП в более раннем возрасте. Аналогичные результаты наблюдаются у девушек с манифестацией нервной анорексии в подростковом возрасте [26, 27].

Возможно также, что продолжительность периода от развития синдрома ГП и гипогонадизма до лечения влияет на степень восстановления костной массы. У пациенток с гипоталамической аменореей отмечается более выраженная потеря костной массы в течение первых 5 лет аменореи, и вероятность улучшения МПК тем меньше, чем длительнее период аменореи [28, 29]. Однако эти выводы не могут быть отнесены к пациенткам с гиперпролактинемической аменореей из-за малого количества наблюдений.

Ряд авторов указывают на то, что потеря костной массы у девушек с гиперпролактинемической аменореей аналогична той, что наблюдается у женщин в перименопаузе. Biller et al. проводили мониторинг МПК позвоночника у 52 женщин с ГП в течение 1,8 лет и выявили ее снижение в среднем на 3,8% в год [12]. В противоположность этому, результаты пятилетнего большого проспективного исследования пациенток с синдромом ГП, не получающих лечения, не подтвердили наличия значимых изменений в костной ткани позвоночника или предплечья. Однако осложняющим фактором в интерпретации результатов исследования было наличие у части пациенток повышенного уровня андрогенов и избыточной массы тела [30].

Отсутствие четких доказательств прогрессирования потери костной массы в отсутствие лечения позволяет предположить, что низкая МПК у молодых пациентов с синдромом ГП обусловлена неспособностью достижения пиковой костной массы, соответствующей возрасту.

Таким образом, синдром ГП у подростков сопровождается повышением активности процессов резорбции кости и снижением МПК. Эти изменения, скорее всего, связаны с дефицитом половых гормонов и ранним развитием гиперпролактинемического гипогонадизма, что у молодых пациентов приводит к неспособности достижения пиковой костной массы [31, 32]. Лечение синдрома ГП улучшает МПК, однако ее полного восстановления у пациентов не наблюдается. Заме-

стительная терапия препаратами эстрогенов и тестостерона в целом повышает МПК у больных с гонадной дисфункцией, но их эффект у молодых пациентов с гиперпролактинемическим гипогонадизмом до конца не выяснен [33, 34].

Данных, касающихся изменений костного метаболизма у детей и подростков с синдромом ГП, в настоящее время крайне мало. Это делает обоснованным проведение дальнейших исследований в данном направлении с перспективой последующего клинического применения полученных результатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические и лабораторно-инструментальные данные 40 пациентов в возрасте 14,3 лет [13,9÷16,7] (медиана и интерквартильный размах), поступивших на обследование и лечение в Институт детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ с синдромом ГП различного генеза. Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа — 20 пациентов с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза, вторая группа — 20 пациентов с ГП вторичного генеза при других эндокринных заболеваниях (ожирение, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), соматотропная недостаточность (СТГ-дефицит), врожденный гипотиреоз (ВГ)).

Всем пациентам помимо определения содержания пролактина в крови исследовался уровень общего кальция (Са общ.) на биохимическом анализаторе Hitachi 912 стандартными наборами фирмы Roche. Определение кальция ионизированного (Са ион.) проводилось ионоселективным методом на аппарате Ciba-Corning 634 (Bayer Health Care, Japan), также проводилось исследование содержания щелочной фосфатазы.

С целью определения МПК пациентам с синдромом ГП проводилась рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника на аппарате Prodigy GE Lunar (DXA) в отделении рентгенодиагностики и интервенционной радиологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. Измерялась суммарная МПК поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4). Оценка результатов проводилась по Z-критерию в величинах стандартного отклонения от половозрастного норматива и средне-теоретической нормы — SD (standard deviation или сигма). Заключение о снижении МПК тел поясничных позвонков у детей по сравнению с возрастной нормой основывалось на значении Z-критерия = -2 SD и более. Оценка результатов денситометрии у детей проводилась с учетом костного возраста пациентов.

После установления окончательного диагноза аденомы гипофиза (пролактинома, пролактинсекретирующая соматотропинома) всем пациентам назначалась медикаментозная терапия каберголином (Достинекс®, «Пфайзер», Германия) — агонистом дофамина, производного эрголина с селективным пролонгированным действием на дофаминовые рецепторы лактотрофов. Дозы каберголина, потребовавшиеся для нормализации уровня общего пролактина, с учетом массы тела и возраста пациентов варьировали от 0,25 мг до 6,5 мг в неделю; медиана и интерквартильный размах 1,0 мг [0,5÷1,5]. Пациентам с синдромом ГП вторичного генеза проводилась коррекция заместительной терапии с целью компенсации основного заболевания.

Все исследования проводились как до назначения медикаментозной терапии, так и после 18–24 месяцев лечения.

Оценка эффективности лечения проводилась по регрессии размеров аденомы гипофиза у пациенток с пролактиномой и уменьшению клинических проявлений ГП (нормализация менструального цикла, отсутствие галактореи, тенденция к снижению массы тела у больных с ожирением), по содержанию пролактина в сыворотке крови и улучшению показателей МПК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При контрольном обследовании детей и подростков с ГП различного генеза после 18–24 месяцев медикаментозного лечения и компенсации основного заболевания уровень пролактина у большинства пациентов значительно снизился. Так, концентрация пролактина в крови у пациентов с макроаденомой гипофиза снизилась с 4255,5 МЕ/л [2923,25÷9798,3] до 497,0 МЕ/л [307,0÷645,5] ($p < 0,001$ по

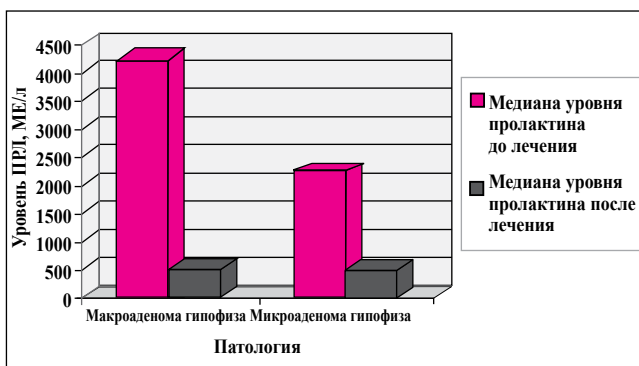


Рис. 1. Базальный уровень пролактина у пациентов с ГП до и после лечения каберголином

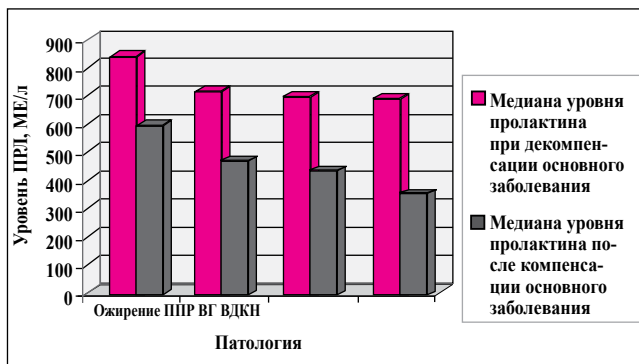


Рис. 2. Базальный уровень пролактина у пациентов с вторичной ГП до и после компенсации основного заболевания

Таблица 1.

Характеристика групп исследования

Параметр	ГП опухолевого генеза (n=20)	ГП вторичного генеза (n=20)	p*
Са общий, ммоль/л	2,54 [2,48÷2,61]	2,51 [2,43÷2,59]	0,14
Са ионизированный, ммоль/л	1,15 [1,12÷1,19]	1,13 [1,11÷1,18]	0,42
Щелочная фосфатаза, Ед/л	428,65 [268,45÷578,5]	436,4 [234,5÷535,1]	0,73
Z-критерий L_1-L_4	-1,05 [-1,7÷-0,88]	-0,7 [-0,83÷-0,48]	0,005

*значение p для U-теста Манна-Уитни.

Таблица 2.

Показатели МПК и биохимических показателей у пациентов с ГП опухолевого генеза до и после лечения каберголином

Параметр	До лечения	После лечения	p*
Са общий, ммоль/л	2,54 [2,48÷2,61]	2,4 [2,3÷2,43]	0,07
Са ионизированный, ммоль/л	1,15 [1,12÷1,19]	1,11 [1,1÷1,12]	0,26
Щелочная фосфатаза, Ед/л	428,65 [268,45÷578,5]	252,0 [176,3÷345,0]	0,17
Z-критерий L_1-L_4	-1,05 [-1,7÷-0,88]	-0,8 [-1,2÷-0,48]	0,05

*значение p для U-теста Манна-Уитни

У-критерию Манна-Уитни), у пациентов с микроаденомой снизилась с 2198,0 МЕ/л [1929,5–3020,0] до 454,0 МЕ/л [298,0–601,0] ($p < 0,001$ по U-критерию Манна-Уитни) (рис. 1). Таким образом, терапия каберголином способствовала значимому снижению уровня общего пролактина у пациентов с синдромом ГП опухолевого генеза.

Нормализация базального уровня пролактина у детей и подростков с вторичными формами ГП отмечалась при адекватной заместительной терапии и компенсации основного заболевания. Так, у пациентов с конституционально-экзогенным ожирением при уменьшении медианы SDS ИМТ с 2,9 до 2,5 отмечалось снижение медианы уровня пролактина с 813,0 МЕ/л до 578,0 МЕ/л (рис. 2).

При сравнительном анализе показателей ЩФ, общего и ионизированного кальция у пациентов двух групп статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Основные характеристики групп представлены в табл. 1.

Корреляционный анализ уровней общего пролактина и общего и ионизированного кальция, ЩФ, Z-критерия статистически значимых зависимостей не выявил ($p > 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни).

У 15% пациентов (3/20) с ГП опухолевого генеза было выявлено значимое снижение МПК тел позвонков (-2 SD и более). Показатель МПК Z-критерий L_1-L_4 у пациентов с опухолевой ГП был статистически значимо ниже, чем у пациентов с вторичной ГП ($p = 0,005$ по U-критерию Манна-Уитни). Однако, несмотря на более выраженное снижение Z-критерия в группе пациентов с ГП опухолевого генеза, данный показатель находился в пределах возрастной нормы у 85% пациентов ($n = 17$).

На фоне медикаментозной терапии каберголином у пациентов с ГП опухолевого генеза отмечались статистически значимая нормализация уровня пролактина и улучшение показателей МПК ($p = 0,05$ по U-критерию Манна-Уитни) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные нами особенности позволили включить пациентов с ГП опухолевого генеза в группу риска по снижению МПК тел позвонков. При оценке динамики МПК через 18–24 месяца терапии каберголином без применения антиостеопоротических препаратов выявлен достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника. У пациентов с вторичной ГП при эндокринных заболеваниях показатели МПК тел позвонков (L_1-L_4) не отличаются от общепопуляционных.

SUMMARY

Many patients with prolactin secreting pituitary tumors have a decreased bone mineral density. The bone loss is associated with an increase in bone resorption and is secondary to prolactin-induced hypogonadism. Normalization of prolactin increases the BMD but is not associated with its normalization. Despite low BMD hyperprolactinemic subjects do not demonstrate increase in fractures compared with the general population.

Keywords: prolactin, bone mineral density, bone mass, hyperprolactinemia, hypogonadism.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris J, Stanford PM, Oakes SR, Ormandy CJ (2004) Prolactin and the prolactin receptor: new targets of an old hormone. *Ann Med* 36:414–425.
- Goffin V, Binart N, Touraine P, Kelly PA (2002) Prolactin: the new biology of an old hormone. *Annu Rev Physiol* 64:47–67.
- Фаламеева О.В. (2008) Остеопения и остеопороз в детском, подростковом и юношеском возрасте. *Хирургия позвоночника*. № 2. С. 65–72.
- Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC & Bonjour JP (1992) Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.75, 1060–1065.
- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D & Rizzoli R (1991) Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.73, 555–563.

- Eriksen EF & Langdahl BL (1997) The pathogenesis of osteoporosis. *Hormone Research*, 48 (Suppl. 5), 78–82.
- Teegarden D, Proulx WR, Martin BRJ, et al. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1995; Vol.10:711–715.
- Weaver CM. (2002) Adolescence: the period of dramatic bone growth. *Endocrine* Vol.17:43–48.
- Gordon CM, Nelson LM. (2003) Amenorrhea and bone health in adolescents and young women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Vol.15(5):377–384.
- Думанская Ю.А., Щербавская Э.А. (2008) Влияние нарушений менструальной функции в пубертатном периоде на состояние костной ткани (Обзор литературы). *Проблемы репродукции*. № 2. С. 17–21.
- Charoenphandhu N, Krishnamra N (2007) Prolactin is an important regulator of intestinal calcium transport. *Can J Physiol Pharmacol* Vol.85:569–581.
- Billar BM, Baum HB, Rosenthal DI, Saxe VC, Charpie PM, Klibanski A (1992) Progressive trabecular osteopenia in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.75:692–697.
- Kayath MJ, Lengyel AM, Vieira JG (1993) Prevalence and magnitude of osteopenia in patients with prolactinoma. *Braz J Med Biol Res* Vol.26:933–941.
- Kumar R, Abboud CF, Riggs BL (1980) The effect of elevated prolactin levels on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and intestinal absorption of calcium. *Mayo Clin Proc* Vol.55:51–53.
- Schlechte JA, Sherman B, Martin R (1983) Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.56:1120–1123.
- Schlechte J, Walkner L, Kathol M (1992) A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.75:698–703.
- Храмцова С.Н., Щеплягина Л.А., Арсеньева Е.И., Алатырцев В.В., Моисеева Т.Ю. (2006) Возрастные закономерности изменения биохимических маркеров костного ремоделирования у детей 5–16 лет. *Вопросы современной педиатрии*. № 5. С. 620.
- Мальцев С.В., Архипова Н.Н. (2008) Остеопороз — «Педиатрическая проблема с гериатрическими последствиями» *Практическая медицина*. № 31. С. 14–17.
- Di Somma C, Colao A, Di Sarno A et al (1998) Bone marker and bone density responses to dopamine agonist therapy in hyperprolactinemic males. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.83:807–813.
- Colao A, Di Somma C, Loche S, Di Sarno A, Klain M, Pivonello R, Pietrosante M, Salvatore M, Lombardi G (2000) Prolactinomas in adolescents: persistent bone loss after 2 years of prolactin normalization. *Clin Endocrinol (Oxf)* Vol.52:319–327.
- Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S, Mitsiakos G, Karamouzis M, Dimitriadis A. (2000) Osteopenia in children and adolescents with hyperprolactinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Vol.13(4):439–441.
- Naliato EC, Farias ML, Braucks GR, Costa FS, Zylberberg D, Violante AH (2005) Prevalence of osteopenia in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest* Vol.28:12–17.
- Shaarawy M, El-Dawakhly AS, Mosaad M, El-Sadek MM (1999) Biomarkers of bone turnover and bone mineral density in hyperprolactinemic amenorrheic women. *Clin Chem Lab Med* Vol.37:433–438.
- Naliato EC, Violante AH, Caldas D et al (2008) Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary* Vol.11:21–28.
- Sartorio A, Conti A, Ambrosi B, Muratori M, Morabito F, Faglia G (1990) Osteocalcin levels in patients with microprolactinoma before and during medical treatment. *J Endocrinol Invest* Vol.13:419–422.
- Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R (1991) Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.72:602–606.
- do Carmo I, Mascarenhas M, Macedo A et al. (2007) A study of bone density change in patients with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* Vol.15:457–462.
- Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Lancelot C, Newman D, Hamilton WG (1991) Lack of bone accretion and amenorrhea: evidence for a relative osteopenia in weight bearing bones. *J Clin Endocrinol Metab* Vol.72:847–853.
- Billar BM, Coughlin JF, Saxe V, Schoenfeld D, Spratt DI, Klibanski A (1991) Osteopenia in women with hypothalamic amenorrhea: a prospective study. *Obstet Gynecol* Vol.78:996–1001.
- Shibli-Rahhal A, Schlechte J (2009) The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary* Vol.12:96–104.
- Tyson D, Reggiardo D, Sklar C. & David R. (1993) Prolactin-secreting macroadenomas in adolescents. Response to bromocriptine therapy. *American Journal of Disease Children*, Vol.147, 1057–1061.
- Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G & Lombardi G (1998b) Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and longterm follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.83, 2777–2780.
- Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F et al. (1996) The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. *Maturitas* Vol.23:307–312.
- Prior JC, Vigna YM, Wark JD et al (1997) Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized, double-blind, one-year trial of conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res* Vol.12:1851–1863.