

Вторичное ожирение

Бабарина М.Б.*, Фадеева М.И., Савельева Л.В.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Глюкокортикоиды, пролактин и соматотропный гормон играют важную роль в регуляции метаболического гомеостаза. Гиперкортицизм, гиперпролактинемия и дефицит гормона роста приводят к увеличению массы тела за счет висцерального жира с преимущественным его перераспределением по абдоминальному типу. Механизмы развития ожирения при различных эндокринопатиях неодинаковы. Адекватная коррекция гормональных нарушений, как правило, сопровождается снижением массы тела и улучшением метаболических показателей. *Ключевые слова:* ожирение, кортизол, пролактин, соматотропный гормон.

Secondary obesity. Part 2.

Babarina M.B.*, Fadeeva M.I., Savelyeva L.V.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

Abstract. Glucocorticoids, prolactin and growth hormone play an important role in the regulation of metabolic homeostasis. Hypercortisolism, hyperprolactinemia and growth hormone deficiency lead to an increase in body weight due to visceral fat accumulation. Mechanisms of development of obesity in various endocrine diseases are different. Adequate correction of hormonal disorders usually is accompanied by a decrease in body weight and the improvement of metabolic parameters. *Keywords:* obesity, cortisol, prolactin, growth hormone.

*Автор для переписки/Correspondence author – endocrin@mail.ru
DOI: 10.14341/OMET2013437-42

За последние десятилетия ожирение стало одним из самых распространенных и социально значимых хронических заболеваний. Данная тенденция во многом связана с изменением образа жизни, сопровождающимся увеличением калорийности рациона питания на фоне уменьшения ежедневной двигательной активности. Лишь небольшая доля больных имеет вторичное (симптоматическое) ожирение. В завершающей лекции по эндокринному ожирению мы рассмотрим взаимосвязь гиперкортицизма, гиперпролактинемии и дефицита гормона роста с развитием ожирения.

Гиперкортицизм

Гиперкортицизм – тяжелый синдром, в клинической картине которого ожирение занимает одну из ведущих позиций. Причины развития гиперкортицизма представлены в табл. 1.

Механизмы действия глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды (ГК) выполняют важную роль в регуляции метаболического гомеостаза, их биологическое действие распространяется на множество физиологических функций организма, но влияние на обмен веществ в разных тканях различно (табл. 2).

Висцеральные адипоциты имеют высокую плотность глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность рецепторов к инсу-

лину, а также повышенную чувствительность $\beta 2$ -, $\beta 3$ - и $\alpha 2$ -адренорецепторов к воздействию катехоламинов (КА). Это обуславливает их высокую чувствительность к различным гормональным изменениям.

В метаболизме ГК непосредственное участие принимают два наиболее важных фермента – 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 и 2 типов. 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа регулирует превращение кортизола в кортизон, и при эндогенном гиперкортицизме ее активность значительно снижена. В то же время внутриклеточная активация ГК происходит в жировой ткани и печени при участии 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11β -ГСД 1) – фермента, опосредующего конверсию неактивного кортизона в активный кортизол. При повышенной экспрессии 11β -ГСД 1 в жировой ткани трансгенных мышей отмечается повышение внутрижировых и портальных, но не системных уровней кортикостерона, развивается абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия (АГ); избыточная экспрессия 11β -ГСД 1 в печени приводит к развитию ИР, жировому гепатозу, гиперлипидемии и АГ.

Значение 11β -ГСД 1 у больных ожирением и метаболическим синдромом неоднозначно и зависит от уровня его экспрессии в разных тканях. В одних случаях наблюдается снижение активности печеночной

Таблица 1

Причины гиперкортицизма	
Эндогенные	1. АКТГ-зависимые формы а) Болезнь Иценко-Кушинга: опухоли гипофиза, гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза б) АКТГ-эктопический синдром: опухоли, секретирующие АКТГ и/или КРГ
	2. АКТГ-независимые формы – синдром Кушинга: опухоль коры надпочечника, микро- или макроузловая гиперплазия коры надпочечника, субклинический синдром гиперкортицизма
Ятрогенные	Прием глюкокортикоидов
Функциональные	- ожирение - метаболический синдром - алкоголизм
	- некомпенсированный сахарный диабет - беременность - заболевания печени и почек - хронический стресс - депрессия/психические болезни

11 β -ГСД 1, что может являться компенсаторным механизмом в сохранении чувствительности к инсулину и уменьшении печеночного выброса глюкозы. В других случаях выявлено увеличение экспрессии и активности 11 β -ГСД 1 в подкожно-жировой клетчатке и сальнике у людей с избыточной массой тела, что приводит к выраженному отложению мезентериального (брыжеечного) жира.

Избыток кортизола сопровождается развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, развитием стероидного диабета. Под влиянием инсулина образование жира значительно усиливается и перекрывает снижение его синтеза из углеводов, вызванное кортизолом, что приводит к абдоминальному ожирению. Для гиперкортицизма характерна атерогенная дислипидемия.

Повышение уровня кортизола приводит к развитию лептинорезистентности, активации NPY-системы, способствуя повышению потребления пищи и увеличению массы жировой ткани. Изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) приводит также к торможению секреции соматотропина и гонадолиберина с последующим снижением секреции соматотропного гормона и половых стероидов, что усиливает отложение жира в абдоминальной области.

Клиническая картина гиперкортицизма

Ожирение наблюдается у 90% больных с гиперкортицизмом и является одним из ярких, иногда первых его клинических проявлений. Особенности ожирения у таких больных является диспластичное отложение жира (на животе, груди, в надключичных областях, в области шеи, на лице, на спине) с одновременным развитием атрофии мышц конечностей. Избирательность отложения жира объясняется различной чувствительностью жировой ткани отдельных частей тела к стероидам и инсулину, что приводит к усилению липогенеза в верхней половине туловища и активации липолиза в тканях конечностей. Даже при отсутствии ожирения формируется перераспределение подкожной жировой клетчатки по «кушингоидному» типу. Такое же перераспределение жира можно наблюдать и при функциональном гиперкортицизме.

У пациентов с метаболическим синдромом (МС), ассоциированным с первичным ожирением, наблюдается аналогичное отложение жира, что обуславливает их значительное сходство с больными гиперкортицизмом. Однако в отличие от последнего у больных с МС уровень кортизола в плазме крови остается в пределах нормы или несколько снижен.

Сходные с гиперкортицизмом клинические проявления могут наблюдаться у больных ожирением пубертатного периода, при котором в отличие от истинного гиперкортицизма отмечается ускорение роста с равномерным отложением жира, стрии чаще расположены не продольно, а поперечно, нет выраженных трофических нарушений кожи и миопатии. Уровень кортизола в суточной моче таких больных может быть несколько повышен, в то время как уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови определяются в пределах референсных значений. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии определяются надпочечники и гипофиз нормальных размеров, формы и структуры.

Особенности диагностики гиперкортицизма

У больных ожирением с клиническими симптомами гиперкортицизма необходимо обязательное

Таблица 2

Влияние глюкокортикоидов на углеводный, жировой и белковый обмен	
Эффекты глюкокортикоидов	
Углеводный обмен	- усиливают глюконеогенез в печени - уменьшают транслокацию транспортеров глюкозы к поверхности клеток в мышцах - оказывают тормозящее влияние на стимулированную глюкозой продукцию инсулина β -клетками поджелудочной железы - оказывают ингибирующее влияние на гликолиз и окисление глюкозы в цикле Кребса в жировой и мышечной ткани
	- создают комплекс контринсулярных эффектов путем прямого воздействия на чувствительные к инсулину ткани, потенцируют действия соматотропного гормона, глюкагона, катехоламинов, обеспечивающих глюконеогенез только в присутствии кортизола - уменьшают поступление глюкозы в ткани за счет снижения проницаемости клеточных мембран и уменьшения сосудорасширяющей способности эндотелия
Белковый обмен	- усиливают катаболизм белков - уменьшают поступление аминокислот в ткани за счет снижения проницаемости клеточных мембран и уменьшения сосудорасширяющей способности эндотелия - оказывают перmissive влияние на деятельность соматотропного гормона в белковом обмене
	- трансформируют предшественники адипоцитов в зрелые адипоциты - усиливают липолиз в жировой ткани - стимулируют продукцию липопротеидов очень низкой плотности и аполипопротеина В
Жировой обмен	- уменьшают активность рецепторов липопротеидов низкой плотности - увеличивают содержание общих липидов в печени - оказывают активирующее влияние норадреналина в повышении липолитической активности жировой ткани и увеличении содержания неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке - увеличивают мобилизацию свободных жирных кислот

проведение гормональных исследований, а при необходимости и топическая диагностика. С целью исключения эндогенного гиперкортицизма используют ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона (ПТД 1), в основе которого лежит подавление секреции АКТГ и, как следствие, снижение продукции кортизола в ответ на прием дексаметазона (при снижении содержания кортизола в крови менее 50 нмоль/л чувствительность теста составляет 95%, специфичность — 80%). Ложноположительные результаты теста могут наблюдаться у женщин, принимающих эстроген-содержащие препараты, вследствие повышения уровня кортизолсвязывающего глобулина крови. При тяжелых соматических заболеваниях (хронической почечной недостаточности, тяжелых заболеваниях печени и др.), алкогольной зависимости наблюдается снижение концентрации кортизолсвязывающего глобулина или альбумина, что приводит к снижению уровня общего кортизола в сыворотке крови. При положительном результате теста дальнейшая диагностика причин эндогенного повышения уровня кортизола проводится в соответствии со стандартами обследования больных с гиперкортицизмом (48-часовой подавляющий тест с 2 мг дексаметазона, двукратное определение содержания свободного кортизола в суточной моче, суточный ритм секреции кортизола и АКТГ, топическая диагностика).

Лечение гиперкортицизма

Лечение эндогенного гиперкортицизма проводится согласно стандартам оказания высококвалифицированной медицинской помощи. При нормализации уровня кортизола, как правило, отмечается уменьшение жира в абдоминальной области, но метаболические нарушения могут сохраняться длительное время.

При наличии функциональных причин гиперкортицизма необходимо исключение этиологического фактора, а также применение стандартных подходов к терапии ожирения, включающих гипокалорийное питание, регулярные физические нагрузки, при необходимости, медикаментозную поддержку.

Перспективными в снижении массы тела у больных с гиперпродукцией кортизола могут являться ингибиторы 11 β -ГСД 1, которые при исследовании на моделях мышей показали хороший терапевтический эффект в виде уменьшения массы висцерального жира, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения липидного спектра крови. Изучение тканеспецифичной регуляции 11 β -ГСД 1 открывает потенциал для селективного ингибирования фермента в жировой ткани как новый метод лечения висцераль-

ного ожирения. Антагонисты рецепторов ГК также приводили к благоприятным эффектам в отношении массы тела на моделях грызунов.

Гиперпролактинемия

Избыточная масса тела и ожирение отмечаются у более половины пациентов с длительно существующей гиперпролактинемией (ГП). Увеличение массы тела у больных с ГП, а также ее снижение после нормализации уровня пролактина (ПРЛ) крови на фоне лечения агонистами дофамина свидетельствует о влиянии ПРЛ на процессы депонирования жировой ткани. Причины развития гиперпролактинемии представлены в табл. 3.

Механизмы действия пролактина

Пролактин — полипептидный гормон, который секретируется в лактотрофах передней доли гипофиза и обладает широким спектром биологического действия. Основная роль его состоит в становлении и регуляции репродуктивной функции у женщин и мужчин. В то же время ПРЛ оказывает значительное влияние на метаболический гомеостаз, регулируя ключевые ферменты и транспортеры, связанные с метаболизмом глюкозы и липидов во многих органах-мишенях. Действие ПРЛ обусловлено его связыванием со специфическими рецепторами, представленными в центральной нервной системе (ЦНС), репродуктивной системе, молочной железе, надпочечниках, почках, печени, эпителии желудка и кишечника, иммунных клетках и костной ткани. Рецептор ПРЛ — связанный с мембраной белок, относящийся к суперсемейству цитоклиновых рецепторов и расположенный на поверхности клеточной мембраны, а также в аппарате Гольджи и клеточном ядре (дегликозилированные его формы).

В то же время недавние исследования показали, что ПРЛ секретируется адипоцитами. Продукция ПРЛ этими клетками была обнаружена при изучении его секреции в культурах клеток молочных желез. Секреция ПРЛ в культуре адипоцитов оказалась в 10–15 раз выше, чем в культуре железистых клеток.

Экспрессия рецепторов ПРЛ в адипоцитах свидетельствует о наличии прямого влияния на эти клетки. Так, при исследовании жировой ткани мышей было отмечено 40–50-кратное увеличение рецепторов ПРЛ на преадипоцитах. Непосредственное влияние ПРЛ на адипоцит реализуется через стимуляцию пролиферативных процессов дифференцировки преадипоцитов, а также активизации метаболических процессов в зрелых адипоцитах, тем самым увеличивая запасы висцеральной жировой ткани. При ГП происходит

Таблица 3

Причины повышения секреции пролактина

Физиологические	сон, стресс, физическая нагрузка, акт сосания, половой акт (у женщин), вторая фаза менструального цикла, беременность, прием белковой пищи; у новорожденных в течение первой недели жизни
Фармакологические	прием эстрогенов, комбинированных оральных контрацептивов, трициклических антидепрессантов, большинства нейролептиков, противорвотных средств; некоторые гипотензивные препараты и противоязвенные средства
Патологические	заболевания гипоталамуса (опухоли, инфильтративные заболевания, артериовенозные пороки, облучение гипоталамической области), образования гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, повреждение ножки гипофиза; другие заболевания (первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хронический простатит, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, недостаточность коры надпочечников, врожденная дисфункция коры надпочечников, опухоли, продуцирующие эстрогены и др.)

увеличение преимущественно белой жировой ткани, в то же время количество бурой жировой ткани (лопаточный, пазушный, цервикальный и грудной жир) и активность термогенеза в ней уменьшаются.

В то же время ПРЛ подавляет липолиз в культурах клеток адипоцитов, что связано со снижением экспрессии гена гормон-чувствительной липазы (липопротеинлипазы, ЛПЛ) или перилипина. Этот факт доказан уменьшением активности ЛПЛ в жировой ткани после бариатрических операций.

ПРЛ поддерживает рост панкреатических островков и способствует повышению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что приводит к развитию гиперинсулинемии. Пролактин повышает активность глюкокиназы и транспортеров глюкозы, активность гликогенфосфоорилазы в изолированных гепатоцитах.

ПРЛ оказывает влияние на ЦНС, нарушая пищевое поведение с развитием гиперфагии и последующим увеличением массы тела. Одним из механизмов орексигенных эффектов пролактина может являться индукция центральной лептинорезистентности и сокращение внутриклеточных сигналов активации рецептора лептина в пределах вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Это может являться новым механизмом, посредством которого ПРЛ влияет на энергетический баланс. Пролактин может повышать уровень лептина, что может вносить дополнительный вклад в формирование и усугублять уже имеющееся ожирение. Уменьшение концентрации ПРЛ в ответ на снижение массы тела было достоверно связано с уменьшением концентрации лептина в плазме крови.

С другой стороны, секреция ПРЛ может быть увеличена у людей с алиментарным ожирением и коррелирует с ИМТ и количеством висцеральной жировой ткани. Изучение ПРЛ у женщин с ожирением после 15% снижения массы тела показало достоверное снижение его уровня, однако без достижения нормальных значений. Причиной увеличения секреции пролактина у тучных пациентов может являться уменьшение количества дофаминовых D2-рецепторов в головном мозге. Ограничение калорийности пищи приводит к увеличению гипоталамических уровней дофамина и уменьшению связанных с возрастом потерь его центральных рецепторов. Косвенным подтверждением этого факта является уменьшение секреции ПРЛ и увеличение количества рецепторов D2 у пациенток с ожирением на фоне снижения массы тела. Возможно, что воздействие ПРЛ на жировой обмен может быть опосредовано влиянием эстрогенов и лептина.

Клиническая картина гиперпролактинемии

Клиническая картина ГП не исчерпывается только проявлениями патологии репродуктивной сферы (бесплодие, нарушения менструального цикла, галакторея у женщин; снижение либидо и потенции, бесплодие у мужчин) и неврологической симптоматикой. Она также связана с разнообразными метаболическими нарушениями: избыточной массой тела и ожирением разной степени, развитием дислипидемии и ИР.

Исходно прибавка массы тела на фоне ГП отмечается примерно у 50% пациенток и в среднем составляет 10 кг. У пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза (пролактиномами) отмечается, как правило, большая прибавка массы тела по сравнению с пациентами с нефункционирующими аденомами гипофиза. При этом отмечается формирование абдоминального типа ожирения, сопровождаемое развитием атерогенных изменений липидного спектра крови.

Диагностика гиперпролактинемии

Уровень пролактина в сыворотке, определяемый радиоиммунологическими методами, не всегда коррелирует с клиническими проявлениями, что объясняется гетерогенностью циркулирующих в крови форм ПРЛ. Учитывая значительную распространенность феномена макропролактинемии, помимо уровня общего ПРЛ целесообразно определять содержание биоактивного пролактина, в особенности среди пациентов, у которых на фоне незначительного повышения уровня общего ПРЛ отсутствует либо слабо выражена клиническая картина ГП. Существует целый ряд внешних стимулов, вызывающих временное повышение ПРЛ. Поэтому диагноз истинной патологической ГП может быть установлен только после повторного подтверждения повышения уровня ПРЛ. После общеклинического обследования, сбора жалоб, анамнеза и подтверждения стойкого повышения уровня ПРЛ рекомендовано проведение нейровизуализации. Методом выбора является магнитно-резонансная томография головного мозга, при необходимости — с контрастным усилением.

Лечение гиперпролактинемии

Патогенетическая терапия ГП, направленная на нормализацию уровня ПРЛ, приводит к снижению массы тела у 70% пациентов. По результатам исследований применение агонистов дофамина (каберголин в большей степени) в течение 6 месяцев приводит к достоверному снижению массы тела на фоне достижения снижения уровня ПРЛ.

Необходимым дополнением к патогенетической терапии пациентов с ГП и ожирением являются рекомендации по изменению калорийности рациона питания и режиму физических нагрузок.

Дефицит гормона роста у взрослых

Соматотропная недостаточность (СТГ-недостаточность) представляет собой комплекс симптомов, в основе которых лежит дефицит секреции гормона роста. Заболевание у взрослых может возникать в силу различных причин (повреждения гипоталамо-гипофизарной системы, вызванного опухолью хиазмально-селлярной области и других отделов мозга; вследствие оперативного или радиохирургического (лучевого) лечения с повреждением гипофиза или гипофизарной ножки). В настоящее время доказано, что секреция СТГ нарушается первой (от частичной до полной СТГ-недостаточности) в результате указанных причин. Причинами развития недостаточности СТГ могут быть также синдром «пустого турецкого седла», су-

праселлярные арахноидальные кисты, гидроцефалия. СТГ-недостаточность может развиваться после перенесенных инфекций — энцефалита и/или менингита; неспецифического (аутоиммунного) гипопизита, на фоне сосудистой патологии (например, аневризма сосудов гипопизита, инфаркт гипопизита); может стать следствием общего токсического поражения организма в результате химиотерапии или лучевой терапии основного заболевания (особенно опухолей головы и шеи), травмы головы. В последние годы синдром обструктивных апноэ во сне рассматривается как одна из причин снижения выработки СТГ в ночное время. Дефицит гормона роста может быть как изолированным, так и частью пангипопитуитаризма. Частота развития СТГ-недостаточности у взрослых неизвестна.

Соматотропный гормон (СТГ) вырабатывается соматотрофными клетками передней доли гипопизита. Синтез и секреция СТГ активируются СТГ-рилизинг-гормоном и ингибируются соматостатином. Кроме того, секрецию гормона роста ингибируют инсулин, глюкоза и жирные кислоты, в то время как стимулирует аргинин. Секреция СТГ происходит пульсаторно с пиком в ночные часы. Максимальное повышение секреции гормона роста наблюдается в пубертате с постепенным снижением с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Уровень секреции СТГ находится в обратной зависимости от массы тела и количества жира и в прямой зависимости от остеогенной активности и концентрации тестостерона.

Механизмы действия СТГ

СТГ является ключевым регулятором метаболизма, осуществляющим свое действие в различных органах, тканях, системах в течение всей жизни. Гормон роста оказывает действие на метаболизм белков, жиров и углеводов, костной ткани, а также баланс жидкости и минералов. СТГ улучшает усвоение питательных веществ и синтез мышечных волокон, угнетает катаболизм белка и стимулирует анаболизм.

Участие в липидном обмене обусловлено непосредственным влиянием на адипоциты. СТГ повышает чувствительность адипоцитов к тоническим липолитическим стимулам, стимулируя мобилизацию жирных кислот из депо и их утилизацию в тканях. СТГ стимулирует окисление жира и тормозит в печени липогенез из углеводов, стимулирует дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, способствует уменьшению абдоминального и увеличению периферического жира, снижению общей жировой массы. СТГ также влияет на уровень β -эндорфинов.

Ожирение как симптом СТГ-дефицита наблюдается у большинства больных с дефицитом гормона роста. Влияние гормона роста на строение тела осуществляется через его анаболическое, липолитическое и антинатрийуретическое действие, способствуя перераспределению мышечной и жировой ткани, снижению массы жировой ткани и росту мышечной ткани, повышению объема экстрацеллюлярной жидкости (даже без изменения массы тела в целом). У больных с дефицитом СТГ отмечается избыточное отложение жира по абдоминальному типу, снижение толерантно-

сти к физическим нагрузкам. Центральное ожирение у больных с СТГ-дефицитом сопровождается повышением тощакового уровня инсулина и развитием ИР. У большинства больных с СТГ-недостаточностью имеются различной выраженности атерогенные нарушения липидного обмена. В ряде исследований показано утолщение интимы артерий, увеличение атероматозных бляшек на их стенках, а также снижение фибринолитической активности, что значительно повышает сердечно-сосудистый риск. При наличии гипопитуитаризма или пангипопитуитаризма СТГ-недостаточность сочетается с симптоматикой выпадения других тропных гормонов гипопизита (изолированные или сочетанные проявления вторичного гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма; явления несахарного диабета).

Диагностика СТГ-дефицита

При диагностике СТГ-недостаточности у взрослых необходимо тщательное изучение анамнеза. Окончательная верификация диагноза должна быть основана на проведении лабораторного исследования. СТГ имеет короткий период полужизни, поэтому у здоровых людей сывороточные уровни его могут быть не определимы. Однократное исследование уровня СТГ является недостаточным. Низкий уровень ИРФ-1 может предполагать наличие СТГ-дефицита, но не может служить достаточным критерием для его диагностики. Кроме того, снижение уровня ИРФ-1 может наблюдаться в ситуации голода, при хронических заболеваниях печени и почек, гипотиреозе и сахарном диабете.

Для диагностики дефицита СТГ используют ряд специфических стимуляционных тестов. Инсулино-толерантный тест является «золотым стандартом» и проводится натощак в 8 часов утра путем внутривенного введения раствора инсулина 0,05–0,1 Ед/кг. Венозная кровь забирается до момента введения инсулина и далее с интервалами 15–30 минут в течение 2 ч (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 мин.). В эти же интервалы контролируется содержание глюкозы крови. При снижении гликемии плазмы крови ниже 2,2 ммоль/л результаты пробы можно считать достоверными. Пик выброса СТГ в ходе инсулино-толерантного теста в ответ на гипогликемию менее 3 мкг/л (при определении поликлональным радиоиммунным методом) или менее 5,1 мкг/л (при определении иммунохемилюминесцентным методом) является специфичным и чувствительным маркером наличия полного СТГ-дефицита у взрослых. Однако важно помнить, что у пациентов с крайней степенью ожирения ИР может ослаблять гипогликемический эффект теста и уменьшать ответ СТГ. Кроме того, тест с инсулиновой гипогликемией противопоказан при ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни и эпилептических припадках. Осторожность при проведении теста следует соблюдать и у пациентов старше 60 лет. Альтернативными тестами для диагностики дефицита гормона роста могут быть комбинированное назначение СТГ-рилизинг гормона и аргинина, СТГ-рилизинг гормона, глюкагона, пропранолола. Для теста с ком-

бинированным назначением СТГ-рилизинг гормона и аргинина пик выброса СТГ менее 4,1 мкг/л подтверждает наличие СТГ-дефицита.

Лечение СТГ-дефицита

Целью лечения СТГ-дефицита является коррекция гормонального дефицита и сопутствующих нарушений. Режим применения СТГ у взрослых строго индивидуален и зависит от сочетания и степени выраженности межуточно-гипофизарной недостаточности. Одним из важнейших эффектов терапии СТГ является улучшение липидного спектра крови. Терапия СТГ приводит к улучшению физической работоспособности и общего физического состояния, увеличению поглощению кислорода, оказывает положительный эффект на функцию дыхания, повышает жизненный тонус, что сопровождается уменьшением массы тела. СТГ назначается подкожно в дозе 0,3–0,8 МЕ/сут с последующим повышением дозы при необходимости на 0,4–0,5 МЕ каждые 4 недели под ежемесячным контролем содержания ИРФ-1 до нормализации этого показателя. Рекомендуется применять СТГ в вечернее

время, имитируя ночную его секрецию. Титрацию дозы СТГ проводят по клиническому ответу на терапию, побочным эффектам и уровню ИРФ-1. При проведении терапии важно принимать во внимание возраст, пол и эстрогеновый статус. Пациентов, получающих СТГ, необходимо мониторировать каждые 1–2 месяца во время подбора оптимальной терапевтической дозы и каждые 6 месяцев на фоне применения терапии в поддерживающей дозе.

В заключение хотелось бы отметить, что различные эндокринопатии могут способствовать прибавке массы тела. При этом ожирение может являться одним из основных их клинических проявлений. Ожирение при ряде эндокринных заболеваний/состояний имеет свои особенности. Тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента, проведение лабораторно-инструментального обследования позволяют своевременно исключить вторичный генез избыточной массы тела. Выявление взаимосвязи между появлением избыточной массы тела и имеющейся у пациента патологией позволяют выработать эффективную стратегию терапии ожирения.

Литература

1. Нейроэндокринология. Клинические очерки. Под редакцией Е.И. Маровой. Ярославль: «ДИА-пресс», 1999.
2. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Руководство для врачей. Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004.
3. Курляндская Р.М., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена. Леч. Врач. 2004; 1: 73–74.
4. Ahima R.S. (ed.) Metabolic basis of obesity. Springer Science + Business Media. LLC 2011; 139–154.
5. Amato G., Carella C., Fazio S. et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. J of Clin Endocrinol and Metabolism. 1993; 77(6): 1671–6.
6. Ben-Johantan N., LaPense ChR, LaPense EW. What can we learn from rodents about prolactin with humans? Endocrine Reviews. 2008; 29 (1): 1–41.
7. Binnerts A., Deurenberg P., Roel Swart G., Paul Wilson JH., WJ Lamberts S. Body composition in growth hormone-deficient adults. Am J Clin Nutr. 1992; 55: 918–23.
8. Findling J.W., Raff H. Screening and diagnosis Cushing's syndrome. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2001; 30(3): 729–47.
9. Glynn N., Agha A. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. Int J Endocrinol. 2012; Article ID 972617, 7.
10. Hans de Boer, Geert-Jan Blok, Eduard A. van der Veen Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocrine Reviews. 1995; 16(1): 63–86.
11. Kadiolgu P., Tirikiolgu O. et al. Screening for Cushing's syndrome in obese is it really necessary? Presented at the Endocrine Society Meeting. New Orleans, 2004.
12. Kok P., Roelfsema F., Frolich M. et al. Activation of Dopamine D2 Receptors Lowers Circadian Leptin Concentrations in Obese Women. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 81 (8): 3236–40.
13. Kok P., Roelfsema F., Frolich M. et al. Release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese woman. Journal of clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 89(9): 4445–9.
14. Naef L, Woodside B. Prolactin/Leptin Interactions in the Control of Food Intake in Rats. Endocrinology. 2007; 148 (12): 5977–83.
15. Neiman L., Biller B., Finding J. et al. The diagnosis of the Cushing's syndrome : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J.Clin.Metab. 2008; 93(5): 1526–40.
16. Rask E., Olson T., Soderberg S. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. J.Clin.Metab. 2001; 86: 1418–21.
17. Reynolds R.M., Walker B.R. Human insulin resistance: the role of glucocorticoids. Diab.Obes.Metab 2003; 5–12.
18. Schid G, Goede D.L., Hauser R.S., Brandle M. Increased prevalence of high body mass index in patients presenting with pituitary tumors : severe obesity with macroprolactinoma. Swiss Med Wkly. 2006; 136: 254–8.
19. Weaver J.U. Classical endocrine diseases causing obesity. Korbonits M (ed): Obesity and Metabolism. Front Horm Res. Basel, Karger. 2008; 36: 212–228.
20. Weaver JU, Noonan K, John WG, Edwards A, Evans KA, Cunningham J. The effect of low dose recombinant human growth hormone replacement on regional fat distribution, insulin sensitivity, and cardiovascular risk factors in hypopituitary adults. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80(1): 153–9.

Бабарина М.Б.	к.м.н., ст.н.с. отделения терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва E-mail: endocrin@mail.ru
Фадеева М.И.	н.с. отделения терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва E-mail: fm2004@bk.ru
Савельева Л.В.	к.м.н., зав. отделением терапии эндокринопатий лечебно-диагностического отдела ФГБУ ЭНЦ Минздрава России, Москва E-mail: larisa.savelieva@inbox.ru