

Влияние дието- и иглорефлексотерапии на содержание грелина в сыворотке крови больных ожирением

Т.В. Никишова, Л.И. Анчикова

Казанская государственная медицинская академия
(ректор – проф. К.Ш. Зыятдинов)

Ожирение – полиэтиологическое заболевание, характеризуется избыточным содержанием жировой ткани в организме. Превышение потребления энергии над энергозатратами приводит к ожирению. Энергетический гомеостаз регулируется центральными и периферическими медиаторами, одним из которых является грелин, обладающий орексигенным действием.

Грелин был открыт в 1999 г. группой японских ученых Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. [17]. Это гормон белковой природы, состоящий из 28 аминокислот. У человека он продуцируется эндокринными клетками желудка, клетками островков Лангерганса, а также в небольших концентрациях вырабатывается в гипофизе, гипоталамусе, плаценте, кишечнике, легких, жировой клетчатке, иммунных клетках [12, 15, 8, 10, 5]. Грелин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста и на белково-пептидные орексигенные факторы: нейропептид Y, белок, родственник Агути, и орексины [7, 5, 16, 20, 22]. Низкие уровни грелина в сыворотке крови ассоциированы с инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [7, 14, 19].

Установлено, что физиологически значимым объектом действия грелина является система регуляции потребления пищи и контроля энергозатрат [1]. При голодании уровень грелина в желудке повышается и быстро снижается после приема пищи, причем жирная пища в большей степени снижает уровень грелина по сравнению с углеводной [5, 4, 6, 18, 26, 27]. У больных с нервной анорексией уровень грелина в сыворотке крови выше, чем у здоровых людей, а у больных с ожирением – понижен [24, 21, 11, 9, 16, 23, 25]. Таким образом, грелин принимает участие в энергетическом гомеостазе.

Целью работы являлось изучение влияния рефлексотерапии на динамику изменения содержания грелина и инсулина в сыворотке крови больных первичным ожирением.

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 30 женщин с алиментарным ожирением в возрасте от 22 до 45 лет. Основным критерием включения в группу наблюде-

ния было первичное ожирение, диагноз которого верифицировался с учетом индекса массы тела (ИМТ). Из исследования были исключены женщины с вторичным ожирением, а также ранее получавшие медикаментозную терапию по поводу избыточного веса.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц с нормальной массой тела в возрасте от 20 до 42 лет.

Средняя масса тела обследованных больных – $86,4 \pm 2,4$ кг, средний показатель индекса массы тела (ИМТ) – $33,0 \pm 1,0$ кг/м². Средний показатель окружности талии (ОТ) – $91,7 \pm 2,3$ см, окружности бедер (ОБ) – $112,7 \pm 2,7$ см, ОТ/ОБ – $0,80 \pm 0,01$. Подавляющее число больных (83,3%) имели абдоминальный тип ожирения и только 16,7% – глутеофemorальный тип.

У больных ожирением и лиц контрольной группы исследовалось содержание глюкозы в сыворотке крови, иммунореактивного инсулина, грелина. Нарушение углеводного обмена оценивали натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы. Вычислялся показатель инсулинорезистентности – индекс НОМА-IR. Обследование больных проводили исходно и после 2-месячного курса лечения рефлексотерапией.

Содержание ИРИ исследовалось методом ИФА с использованием наборов реактивов «DRG diagnostics» и грелина – «DSL» (USA).

С целью снижения массы тела всем пациентам назначали индивидуальную гипокалорийную диету (1200–1000 ккал) и в течение 2 месяцев проводили лечение рефлексотерапией курсами по 12 дней ежедневно с перерывом в 1 месяц. Корпоральную и аурикулярную акупунктуру назначали для нормализации функционального состояния сегментарных и супрасегментарных отделов нервной системы. Центральные психотропные и вегетотропные точки акупунктурной терапии в значительной мере обусловлены общими механизмами, связанными с регулирующим влиянием афферентных сенсорных потоков на функциональное состояние лимбико-ретикулярного и гипоталамо-гипофизарного комплексов и коры головного мозга (Калужный Л.В., 1984; Лиманский Ю.П., 1986; Иваницhev Г.А., 1999; Hui K.K., Liu., Makris N., et al., 2000). С учетом механизма действия разработанного комплекса воздействия на акупунктурные точки пред-

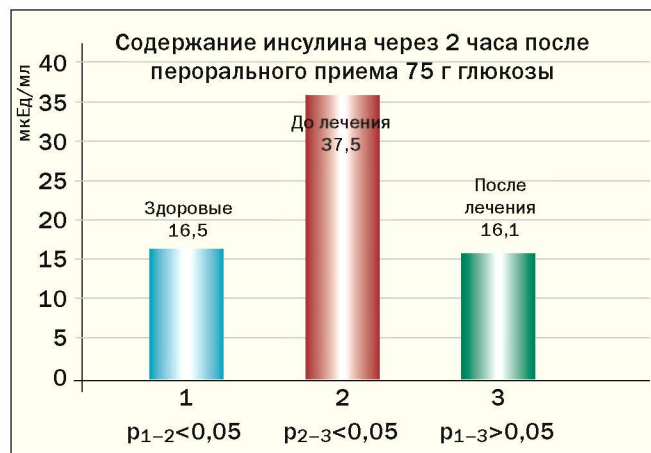
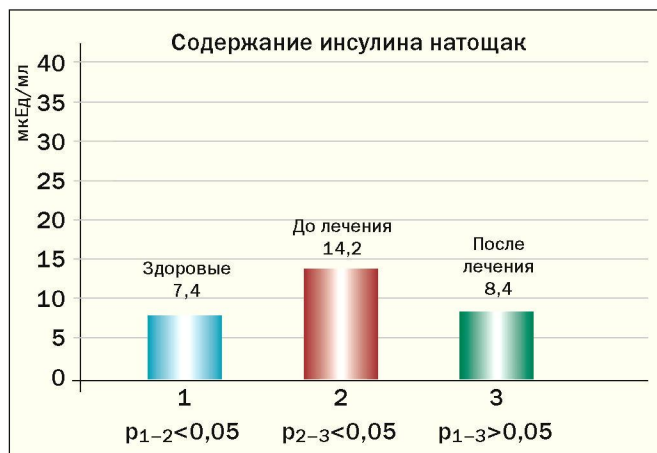


Рис. 1. Динамика показателей инсулина в сыворотке крови у здоровых лиц и больных ожирением исходно и после лечения методом акупунктуры

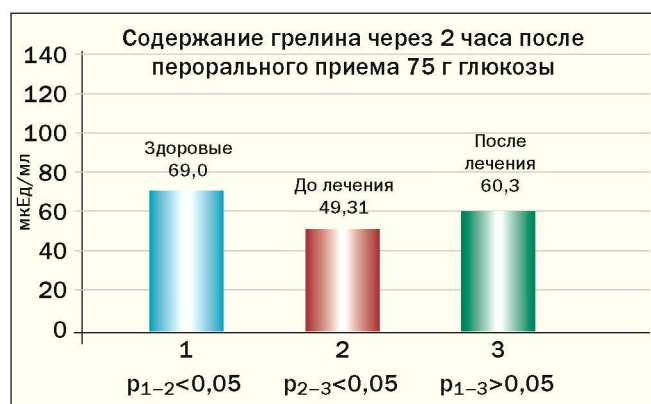
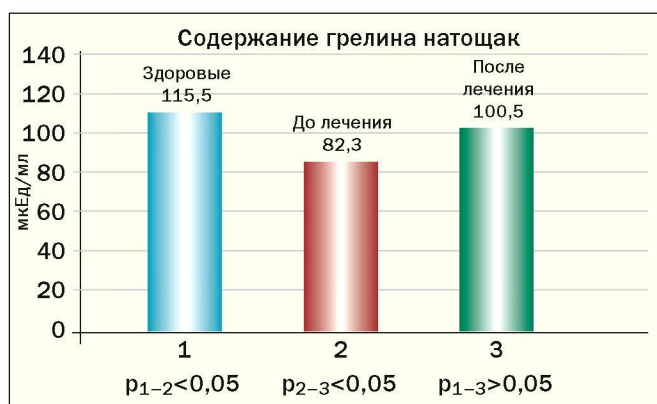


Рис. 2. Динамика показателей грелина в сыворотке крови у здоровых лиц и больных ожирением исходно и после лечения

полагалось снижение аппетита у больных в начальный, наиболее трудный период соблюдения гипокалорийной диеты, что облегчало формирование у пациентов мотивации правильного пищевого поведения.

Акупунктура проводилась по схеме с использованием специальных корпоральных 11П 36П, 7V, 6IV, 5X, 4IXI, 4XII, 60VII и аурикулярных точек 34, 55, 25, 87, 18, 22, 45. Экспозиция игл в точках составляла 20 минут.

После проведенного курса лечения оценивались: антропометрические параметры (масса тела, ИМТ, ОБ, ОТ, ОТ/ОБ), содержание глюкозы, грелина, инсулина в сыворотке крови до и после нагрузки 75 г глюкозы, а также рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы BIOSTAT. Для сравнения результатов в двух группах использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 30 больных с первичным ожирением по антропометрическим показателям на фоне комплексной терапии, включающей диетический режим и курс рефлексотерапии, средняя масса тела составила $80,5 \pm 2,2$ кг по сравнению с исходными данными $86,4 \pm 2,4$ кг ($p < 0,0001$), что соответствовало потере массы тела на 6,8%. Имело место снижение индекса массы тела после проведенного курса лечения с $33,0 \pm 1,0$ до $30,1 \pm 0,9$ кг/м² ($p < 0,05$).

Снижение массы тела сопровождалось уменьшением окружности талии и окружности бедер: ОТ с $91,7 \pm 2,3$ см до $85,9 \pm 2,2$ см ($p < 0,001$); ОБ с $112,7 \pm 3,7$ см до $107,1 \pm 1,7$ см ($p < 0,001$) соответственно.

При исследовании содержания глюкозы натощак и после пероральной нагрузки 75 г глюкозы у всех обследованных пациентов признаки сахарного диабета не диагностированы.

При сравнении содержания глюкозы в сыворотке крови натощак и после нагрузки глюкозой с показателями проведенного курса лечения было выявлено снижение содержания глюкозы как натощак до $4,4 \pm 0,2$ ммоль/л, так и после нагрузки 75 г глюкозы до $4,9 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с исходными показателями $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$) и $6,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно.

После проведенного курса лечения отмечено снижение иммунореактивного инсулина в сыворотке крови пациентов с первичным ожирением натощак до $8,4 \pm 2,9$ мкЕД/мл и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы до $16,1 \pm 2,0$ мкЕД/мл по сравнению с исходными данными $14,2 \pm 6,1$ мкЕД/мл ($p < 0,05$) и — $37,5 \pm 4,3$ мкЕД/мл ($p < 0,001$) соответственно, причем показатели ИРИ после курса лечения практически не отличались от контрольной группы здоровых лиц ($7,4 \pm 2,2$ мкЕД/мл и $16,5 \pm 2,1$ мкЕД/мл ($p > 0,05$) соответственно (рис. 1).

Индекс НОМА-IR у здоровых лиц составлял $1,7 \pm 0,2$, у больных ожирением $3,9 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), после нагрузки глюкозой индекс НОМА-IR у лиц с ожирением — $11,4 \pm 0,9$, в контрольной группе — $3,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии инсулинорезистентности при ожирении и не противо-

речит литературным сведениям [4,7]. После проведенного курса лечения рефлексотерапией индекс НОМА-IR снизился — до нагрузки глюкозой $1,69 \pm 0,2$, после нагрузки 75 г глюкозы до $3,7 \pm 0,5$ ($p < 0,001$).

Данные результаты показывают, что разработанный комплекс воздействия на акупунктурные точки приводит к снижению инсулинорезистентности.

Исследование содержания грелина в сыворотке крови у больных с первичным ожирением показало его снижение до $82,4 \pm 4,7$ пг/мл ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой здоровых лиц $115,5 \pm 7,7$ пг/мл, что не противоречит литературным данным [24, 25, 4]. После курса комплексной терапии у больных первичным ожирением отмечено повышение содержания грелина до $100,5 \pm 6,9$ пг/мл ($p < 0,043$), уровень которого уже не отличался от показателей контрольной группы $115,5 \pm 7,7$ пг/мл ($p > 0,05$). После курса лечения методом акупунктуры и диетического питания содержание грелина составило $60,4 \pm 3,4$ пг/мл, что не отличалось от контрольной группы $69,01 \pm 6,1$ пг/мл ($p > 0,05$) (рис. 2).

Включение рефлексотерапии в комплексное лечение больных первичным ожирением обеспечивает существенное уменьшение интенсивности аппетита, что позволяет соблюдать гипокалорийную диету.

Следовательно, курс проведенной комплексной терапии, включающей диетический режим и рефлексотерапию, способствует повышению уровня грелина в сыворотке крови и снижению степени инсулинорезистентности после нагрузки глюкозой, что ведет к уменьшению аппетита. Отмечена обратно пропорциональная зависимость между содержанием грелина и инсулина у больных с первичным ожирением.

Выводы

1. При первичном ожирении преимущественно андроида типа обнаружена инсулинорезистентность, проявляющаяся увеличением индекса НОМА-IR на 128%, после нагрузки 75 г глюкозы — на 224%. После курса лечения рефлексотерапией в сочетании с индивидуальным ограничением суточного калоража выявлено снижение индекса НОМА-IR на 57%, после нагрузки глюкозой — на 67%.

2. Содержание грелина в сыворотке крови снижено на 28%, после перорального приема 75 г глюкозы — на 29%. После курса иглорефлексотерапии содержание грелина в сыворотке крови при ожирении увеличилось на 22%, после нагрузки глюкозой имела место тенденция к повышению на 23%.

Таким образом, уровень грелина в сыворотке крови после рефлексотерапии нормализуется, а уровень инсулина снижается. Эти два гормона постоянно разнонаправлены, что подтверждено исследованиями.

Литература

1. Доказательная эндокринология: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 498 — 500.
2. Иваничев Г.А. Сенсорные и рефлекторные взаимодействия в механизмах акупунктуры: учеб.-метод. пособие для врачей. — Казань: Матбугат йорты, 1999. — 144 с.
3. Калюжный Л.В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. — М.: Медицина, 1984. — 210 с.
4. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена // Ожирение и метаболизм. — 2005. — № 2. — С. 2 — 9.
5. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции: науч. издание / под ред. акад. РАМН В.А. Ткачука. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2006. — 352 с.
6. Ariyasu H. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans / H. Ariyasu, K. Takaya, T. Tagami et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001. — № 86. — P. 4753–4758.
7. Broglio F. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans / F. Broglio, E. Arvat, A. Benso et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2001. — № 86. — P. 5083–5086.
8. Cowley M.A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis / M.A. Cowley, R.G. Smith, S. Diano [et al.] // Neuron. — 2003. — № 37. — P. 649–661.
9. Cummings D.E. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery / D.E. Cummings, D.S. Weigle, R.S. Frayo et al. // N Engl J Med. — 2002. — № 346. — P. 1623–1630.
10. Davis J.C. The relation between the pancreatic alpha cells and certain cells in the gastric mucosa / J.C. Davis // J Pathol Bacteriol. — 1954. — № 67. — P. 237–240.
11. Hansen T.K. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity / T.K. Hansen, R. Dall, H. Hosoda et al. // Clin Endocrinol. — 2002. — № 56. — P. 203–206.
12. Hosoda H. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue / H. Hosoda, M. Kojima, H. Matsuo [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 2000. — № 279. — P. 909–913.
13. Hui K.K. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from AM PI studies in normal subjects / K.K. Hui, J. Liu, N. Makris et al. // Hum. Brain Mapp. — 2000. — Vol. 9, №1. — P. 13–25.
14. Katugampola S.D. [125y-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis / S. D. Katugampola, Z. Pallikaros, A. P. Davenport et al. // Br J Pharmacol. — 2001. — № 134. — P. 143–149.
15. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date et al. // Nature. — 1999. — № 402. — P. 656–660.
16. Kojima M. Purification and distribution of ghrelin: the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor / M. Kojima, H. Hosoda, K. Kangawa // Horm Res 56 Suppl. — 2001. — № 1. — P. 93–97.
17. Kojima M. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato et al. // Nature. — 1999. — № 402. — P. 656–660.
18. Lawrence C.B. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers / C.B. Lawrence, A.C. Snape, F.M. Baudoin et al. // Endocrinology. — 2002. — № 143. — P. 155–162.
19. Lee H.M. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations / H.M. Lee, G. Wang, E.W. Englander [et al.] // Endocrinology. — 2002. — № 143. — P. 185–190.
20. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, and Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding // Nature. — 2001. — № 409. — P. 194–198.
21. Otto B. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa / B. Otto, U. Cuntz, E. Fruehauf [et al.] // Eur J Endocrinol. — 2001. — № 145. — P. 669–673.
22. Peino R. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans / R. Peino, R. Baldelli, J. Rodriguez-Garcia et al. // Eur J Endocrinol. — 2000. — № 143. — P. 11–14.
23. Shiya T. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion / T. Shiya, M. Nakazato, M. Mizuta, et al. // J Clin Endocrinol Metab. — 2002. — № 87. — P. 240–244.
24. Sun Y. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor / Y. Sun, P. Wang, H. Zheng, R.G. Smith // Proc Nat Acad Sci USA. — 2004. — № 101. — P. 4679–4684.
25. Tschop M. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity / M. Tschop, C. Weyer, P.A. Tataranni // Diabetes. — 2001. — № 50. — P. 707–709.
26. Wren A.M. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion / A. M. Wren, C.J. Small, H. L. Ward // Endocrinology — 2000. — № 141. — P. 4325–4328.
27. Wren A.M. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans / A.M. Wren, L.J. Seal, M.A. Cohen, A.E. Brynes // J Clin Endocrinol Metab. 2001. — № 86. — P. 5992.

Инсулинорезистентность и избыточная масса тела у пациентки с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза

И.И. Бармина, Л.К. Дзеранова, А.Д. Добрачева, И.И. Астафьева

ФГУ Эндокринологический научный центр (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов),
НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (директор – академик РАН и РАМН А.Н. Коновалов)

Повышение уровня ПРЛ рассматривается, прежде всего, как угроза нарушения репродуктивной функции. И действительно, жалобы на нарушение менструального цикла, бесплодие являются одними из ведущих у таких пациенток. В то же время следует отметить, что спектр внепродуктивных эффектов ПРЛ очень широк и до конца не изучен. Рецепторы к ПРЛ обнаруживают не только в молочных железах и яичниках, но и во многих других тканях и органах – тимусе, селезенке, коже, ЦНС, матке, простате, печени, поджелудочной железе, жировой ткани и др. Отмечено влияние уровня ПРЛ на углеводный и жировой обмен, иммунный ответ, психологическую сферу, водно-электролитный баланс [1]. Известно, что длительно существующая гиперпролактинемия способствует возникновению костных нарушений – остеопении и остеопороза.

Данные о влиянии гиперпролактинемии на углеводный и липидный обмен в современной научной литературе достаточно противоречивы. При описании в XIX начале XX вв. характерной для гиперпролактинемии клинической картины встречался термин «молочная сухотка», что может быть объяснено потерей жиров и других питательных веществ при выраженной галакторее на фоне недостаточного питания.

В настоящее время, напротив, ряд исследователей выявили связь гиперпролактинемии с увеличением массы тела. По данным В.А. Черногорова, избыток массы тела был выявлен у 40% пациенток с умеренной гиперпролактинемией и микроаденомой гипофиза, у 34,7% пациенток с идиопатической гиперпролактинемией и у 45,5% женщин с выраженной гиперпролактинемией, обусловленной наличием макропролактиномы [2]. В исследовании Y. Greenman и соавт. сравнивали показатели веса у пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза и пролактиномами. Было показано достоверно значимое повышение массы тела у пациентов с гиперпролактинемией в сравнении с больными с гормонально-неактивными опухолями. На фоне проведения терапии и снижения уровня ПРЛ у пациентов с пролактиномами отмечалось и снижение веса, в то время как у пациентов с гормонально-неактивными аденомами динамики массы тела отмечено не было [12]. Т. Baptista и соавт. при оценке веса у больных с симпто-

матической гиперпролактинемией выявили прямую зависимость между повышением уровня ПРЛ и ИМТ. При этом данная зависимость наблюдалась в среднем через год после развития гиперпролактинемии [5].

В представленном далее клиническом наблюдении отмечается сочетание нарушения углеводного и жирового обмена с гиперпролактинемией опухолевого генеза.

Пациентка З., 1978 года рождения, обратилась в ФГУ ЭНЦ в сентябре 2007 г. с жалобами на отсутствие менструаций в течение 5 лет, выделения из молочных желез при надавливании, увеличение массы тела, слабость, головные боли.

По данным анамнеза: наследственность по эндокринным и онкологическим заболеваниям не отягощена; аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает. Сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь с 2004 г. Пациентка росла и развивалась соответственно возрасту. Менархе в 12 лет, менструальный цикл установился сразу, был регулярным до 21 года. С 1999 г. появились нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи. Со слов пациентки, по назначению гинеколога по месту жительства около 6 мес получала терапию оральными контрацептивами (Диане-35), гестагенами (дюфастон), на фоне чего присутствовала менструальноподобная реакция. После отмены данной терапии с 2002 г. отмечается развитие аменореи. В сентябре 2004 г. впервые исследован уровень ПРЛ – 3596 мЕд/л (40–530). В связи с выявленной гиперпролактинемией был назначен бромокриптин по 5 мг в день без эффекта, с последующей заменой на достинекс. Доза достинекса в течение 6 мес была постепенно увеличена с 1 мг до 3,5 мг в неделю. На фоне проводимой терапии ПРЛ не снижался менее 1900 мЕд/л, сохранялась аменорея. С начала заболевания также отмечалась постепенная прибавка массы тела на 9 кг. Несмотря на соблюдение, со слов пациентки, гипокалорийной диеты снизить вес не удавалось.

В августе 2006 г. при проведении МРТ головного мозга было выявлено наличие эндолатероселлярной аденомы гипофиза (представлено только описание). В связи с отсутствием эффекта от терапии агонистами дофамина в ноябре 2006 г. в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко была проведена операция:

трансназальное удаление аденомы гипофиза. Согласно выписке из истории болезни, послеоперационный период протекал без особенностей, признаков гипопитуитаризма не отмечалось. Согласно данным биопсии, операционный материал представлен фрагментами адено- и нейрогипофиза.

Уровень ПРЛ после операции составил 4079 мЕд/л (30,3–818,1). В связи с сохранением гиперпролактинемии была возобновлена терапия достинексом 1 мг в неделю. На момент обращения в ФГУ ЭНЦ сохранялась аменорея. В течение года после операции масса тела увеличилась на 3 кг, а всего за прошедшие 5 лет — на 12 кг.

Объективно при обращении: общее состояние относительно удовлетворительное. Вес 83 кг, рост 170 см, ИМТ=28,7 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно; окружность талии — 97 см, окружность бедер — 112 см, ОТ/ОБ=0,87. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 74 удара в минуту. АД 115/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Щитовидная железа при пальпации эластической консистенции, подвижная, безболезненная, не увеличена, узловые образования не определяются. Молочные железы хорошо развиты, при пальпации безболезненные, без узловых образований. Отмечается лакторрея I степени — единичные капли серозного характера при надавливании.

Данные лабораторного обследования. Биохимический анализ крови: калий — 5,1 ммоль/л (3,6–5,3), натрий — 144,0 ммоль/л (120–150), железо — 18,3 пмоль/л (10,6–28,3), кальций — 2,52 ммоль/л (2,15–2,55), АСТ — 30,1 Ед/л (4–38), АЛТ — 61 Ед/л (4–41), креатинин — 82 пмоль/л (62–106), общий билирубин — 7,0 пмоль/л (0–18,8), глюкоза — 5,2 ммоль/л (3,05–6,38), общий холестерин — 4,8 ммоль/л (3,3–5,2), триглицериды — 1,0 ммоль/л (0,1–2,2), ЛПВП — 1,14 ммоль/л (0,9–2,6), ЛПНП — 2,41 ммоль/л (0,0–3,37). Уровень глюкозы через 120 минут после перорального приема 75 г глюкозы — 4,8 ммоль/л. Гормональный анализ крови: ПРЛ — 2622 мЕд/л (90–540), ПРЛ биоактивный — 2096 мЕд/л (74–390), ТТГ — 3,2 мЕд/л (0,25–3,5), ЛГ — 0,98 мЕд/мл (1,1–11,6), ФСГ — 6,98 мЕд/л (2,8–11,3), эстрадиол — 43,9 пг/мл (менее 160), ИРИ — 21,2 мЕд/мл (2,3–26,4). Индекс НОМА — 4,94 (<2,7).

Данные инструментального обследования. МРТ головного мозга: очаговых и диффузных изменений сигнала, поступающего от больших полушарий головного мозга, мозжечка и стволовых структур не определяется. Желудочковая система не расширена, не деформирована. Субарахноидальные пространства не расширены. Гипофиз асимметричен, имеет вогнутый верхний контур, размерами: вертикальный — 2 мм в центре, 6 мм справа, поперечный — 13 мм, переднезадний — 9 мм. В левой части турецкого седла и параселлярно слева определяется образование неправильной формы, умеренно неоднородной структуры, с неровными контурами, максимальными размерами до: вертикальный — 10 мм, поперечный — 11 мм, переднезадний — 14 мм. Воронка гипофиза отклонена вправо.

УЗИ органов малого таза. Матка в anteflexio, размеры (длина × ширина × передне-задний) 3,6×3,1×2,1 см, длина шейки 1,9 см. Структура миометрия однородная, полость не расширена, толщина М-эхо 0,1 см, структура эндометрия однородная. Правый яичник 1,9×1,7×1,2 см с фолликулами диаметром 0,4–0,5 см. Левый яичник 1,9×1,5×1,1 см с фолликулом диаметром 0,4 см. Яичники обычной структуры. Объемных патологических образований не выявлено.

Осмотр гинеколога: оволосение по женскому типу. Наружные половые органы развиты правильно. Клитор нормального размера. Шейка матки без видимой патологии. Размеры матки на нижней границе нормы. Область придатков безболезненна при пальпации.

Таким образом, у пациентки с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза на основании проведенного обследования было выявлено наличие избыточной массы тела, в сочетании с увеличением ОТ и соотношения ОТ/ОБ, а также лабораторные признаки инсулинорезистентности, согласно индексу НОМА.

В настоящее время рассматривают целый ряд механизмов влияния гиперпролактинемии на жировой и углеводный обмен. Были получены данные об изменении пищевого поведения на фоне гиперпролактинемии [13]. Согласно исследованию В. Моогге и соавт., на фоне гиперпролактинемии у крыс наблюдалось увеличение потребления пищи, веса, процента жировой ткани в организме и значительно уменьшалась термогенная активность [16].

Изучают и прямые эффекты ПРЛ на жировую ткань, печень, поджелудочную железу, ведь во всех этих органах определяются рецепторы к ПРЛ. Так, предполагается, что пролактин оказывает стимулирующее влияние на преадипоциты, стимулируя их дифференцировку, а также активизирует метаболические процессы в адипоцитах [7, 14, 15].

Гиперпролактинемия также способствует развитию нарушения толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности [17, 6]. В исследованиях Fleenor D.E. при культивировании β-клеток в лишенной глюкозы среде было выявлено наличие пролактинчувствительных элементов в гене инсулина [10, 11]. A. Tuzcu и соавт. определяли более высокий индекс НОМА у женщин с микропролактиномами и гиперпролактинемией в сравнении с пациентками с нормопролактинемией [18]. В другом исследовании отмечалось, что инсулинорезистентность среди пациенток с СПЯ и гиперпролактинемией значимо выше, чем у пациенток с СПЯ и нормальным ПРЛ. Разницы по уровню гонадотропинов, андрогенов, индексу свободного тестостерона между группами авторами выявлено не было [4].

Учитывая наличие у пациентки 3. клинических проявлений гиперпролактинемии (галакторрея, аменорея), остаточной ткани аденомы гипофиза, пятикратного повышения уровня ПРЛ, доза достинекса была увеличена до 2 мг в неделю (по 1 мг 2 раза в неделю). Согласно ряду исследований, на фоне терапии агонистами дофамина и снижения уровня ПРЛ у больных с гиперпролактинемией было отмечено и снижение массы тела [9, 12]. Однако по данным анамнеза данной пациентки, прием бромокриптина и достинекса ранее не сопровождался снижением массы тела, что может быть объясне-

но наличием частичной резистентности к агонистам дофамина. Больной было рекомендовано соблюдение гипокалорийной диеты и расширение объема физических нагрузок. Также к терапии был добавлен глюкофаж в дозе 1000 мг в день (500 мг утром и 500 мг на ночь).

При повторном обращении через 6 мес. отмечалось снижение массы тела до 78 кг (ИМТ=27 кг/м²). Уровень ПРЛ составил 1798 ммоль/л (90–540). Доза достинекса была увеличена до 3 мг в неделю. Также доза глюкофажа была увеличена до 1700 мг в день (850 мг утром и 850 мг на ночь).

Стимулирующее влияние эстрогенов как на выработку ПРЛ, так и пролиферацию лактотрофов известно. Однако данные об эффекте заместительной терапии на состояние пациенток с пролактиномами противоречивы [3, 8]. В настоящее время нет единого подхода к применению комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии при гиперпролактинемии, и целесообразность их назначения определяется индивидуально. Учитывая сохранение аменореи, частичную резистентность к терапии агонистами дофамина, по согласованию с гинекологом была начата заместительная терапия Фемостоном 2/10 по схеме.

При динамическом контроле в июне 2008 г. на фоне приема данной терапии у пациентки было отмечено развитие менструальноподобной реакции. Объективно: масса тела 76 кг (ИМТ=26,3 кг/м²), ОТ – 92 см, ОБ – 108 см. Лакторрея отсутствует. Пролактин – 1373 мЕд/л (90–540), ИРИ – 11,1 (2,3–26,4), индекс НОМА – 2,6. Согласно результатам МРТ головного мозга: картина эндопараселлярной аденомы гипофиза без существенной динамики в сравнении с 2007 г. Учитывая эффект

от проводимой терапии в виде снижения инсулинорезистентности и уменьшения массы тела, Глюкофаж был отменен. Пациентке рекомендовано продолжить терапию агонистом дофамина – достинексом и заместительную гормональную терапию – фемостоном 2/10 под наблюдением специалистов.

Таким образом, у пациентки с пролактин-секретирующей аденомой гипофиза было выявлено нарушение углеводного и жирового обмена, что проявлялось в увеличении массы тела, окружности талии и соотношения ОТ/ОБ, а лабораторно – инсулинорезистентностью по данным индекса НОМА. Постепенное увеличение массы тела началось одновременно с развитием симптомов гиперпролактинемии. На фоне изменения характера питания и образа жизни, а так же медикаментозной терапии масса тела была снижена на 7 кг за 9 мес. Ведение пациентки осложнялось наличием частичной резистентности к терапии агонистами дофамина.

Постепенное накопление информации о внепродуктивных эффектах ПРЛ заставляет по-новому взглянуть на этот, казалось бы, хорошо изученный гормон. Наиболее освещаемые и важные с точки зрения клинициста эффекты ПРЛ на репродуктивную систему не отражают в должной степени многогранности его функций. Можно с уверенностью утверждать, что ПРЛ обладает качествами метаболического гормона. При ведении пациентов с повышенным уровнем ПРЛ следует помнить о наличии у них предпосылок к увеличению массы тела, нарушению углеводного обмена. Лечение гиперпролактинемии само по себе является одним из факторов коррекции данных нарушений.

Л и т е р а т у р а

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М., 2004.
- Курляндская Р.И., Романцова Т.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена. // Лечащий врач. – 2004. – № 1.
- Abech D.D., Moratelli H.B., Leite S.C., Oliveira M.C. Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women. // Gynecol Endocrinol. – 2005. – Vol. 21. № 4. – P. 223–236.
- Bahceci M, Tuzcu A, Bahceci S, Tuzcu S. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome? // J Endocrinol Invest. – 2003. – Vol. 26. № 7. – P. 655–659.
- Baptista T., Lacruz A., Meza T., Contreras Q., Delgado C., Mejias M.A., Hernandez L. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved? // Can J Psychiatry. – 2001. – Vol. 46. № 9. – P. 829–834.
- Ben-Jonathan N., Hugo E.R., Brandebourg T.D., LaPensee C.R. Focus on prolactin as a metabolic hormone. // Trends Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 17. № 3. – P. 110–116.
- Brandebourg T.D., Bown J.L., Ben-Jonathan N. Prolactin upregulates its receptors and inhibits lipolysis and leptin release in male rat adipose tissue. // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 357. № 2. – P. 408–413.
- Christin-Maitre S., Delemer B., Touraine P., Young J. Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. // Ann Endocrinol (Paris). – 2007. – Vol. 68. № 2-3. – P. 106–112.
- Doknic M., Pekic S., Zarkovic M., Medic-Stojanoska M., Dieguez C., Casanueva F., Popovic V. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. // Eur J Endocrinol. – 2002. – Vol. 147. № 1. – P. 77–84.
- Fleener D.E., Freemark M. Prolactin induction of insulin gene transcription: roles of glucose and signal transducer and activator of transcription 5. // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. № 7. – P. 2805–2810.
- Fleener D., Arumugam R., Freemark M. Growth hormone and prolactin receptors in adipogenesis: STAT-5 activation, suppressors of cytokine signaling, and regulation of insulin-like growth factor I. // Horm Res. – 2006. – Vol. 66. № 3. – P. 101–110.
- Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. // Clin Endocrinol (Oxf). – 1998. – Vol. 48. № 5. – P. 547–553.
- Heil S.H. Sex-specific effects of prolactin on food intake by rats. // Horm Behav. – 1999. – Vol. 35. № 1. – P. 47–54.
- Ling C., Billig H. PRL receptor-mediated effects in female mouse adipocytes: PRL induces suppressors of cytokine signaling expression and suppresses insulin-induced leptin production in adipocytes in vitro. // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. № 11. – P. 480–490.
- McAveney K.M., Gimble J.M., Yu-Lee L.-Y. Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma. // Endocrinology. – 1996. – Vol. 137. – P. 5723–5726.
- Moore B.J., Gerardo-Gettens T., Horwitz B.A., Stern J.S. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. // Brain Res Bull. – 1986. – Vol. 17. № 4. – P. 563–569.
- Pelkonen R, Nikkilä EA, Grahne B. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. // Clin Endocrinol (Oxf). – 1982. – Vol. 16. № 4. – P. 383–390.
- Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. // J Endocrinol Invest. – 2003. – Vol. 26. № 4. – P. 341–346.