

Содержание

Предисловие	14
1. Введение в эндокринологию	15
<i>Пол Уэбб (Paul Webb) и Джон Д. Бакстер (John D. Baxter)</i>	
Эндокринная система 16	Влияние взаимодействия
Гормоны: эндокринное, паракринное,	различных сигнальных путей
аутокринное, юстакринное	на гормональный эффект 33
и интракринное действие 17	Селективная модуляция
Эндокринные органы 17	гормональных эффектов 33
Органы-мишени 17	Эволюция эндокринной системы 34
Гормональные рецепторы 17	Происхождение регуляторных
Химическая структура гормонов 18	молекул и метаболического кода 34
Гормоны и другие сигнальные молекулы 18	Эволюция гормонов и рецепторов 35
Нейротрансмиттеры и гормоны 19	Эволюция множественных
Витамины и гормоны 19	гормон-чувствительных систем 36
Эйкозаноиды: простагландины	Эволюция эндокринных желез 36
и родственные соединения 20	Интегральные гормональные сети 36
Метаболиты 20	Взаимоотношения эндокринной
Онкогены и гормоны 20	и нервной систем: нейроэндокринология 36
Иммунная система и гормоны 20	Действие гормонов 38
Изменения уровня гормонов 21	Развитие плода 38
Регуляция продукции гормонов 21	Пролиферация клеток и рак 38
Молекулярные механизмы	Промежуточный обмен 38
регуляции секреции гормонов 22	Водно-солевой обмен 38
Транспорт гормонов в крови 23	Сердечно-сосудистая система и почки 39
Транспорт гормонов	Костная ткань 39
через клеточные мембраны 24	Репродуктивная система 39
Метаболизм гормонов	Иммунная система 39
и их выведение из организма 25	Центральная нервная система 40
Механизмы действия гормонов 27	Успехи современной науки и эндокринология 40
Рецепторы гормонов 27	Геном человека 40
Связывание гормонов 29	Геномика и профили транскрипции 40
Влияние гормонов	Протеомика 41
на активность рецепторов 29	Манипуляции с геномом 41
Классификация гормональных эффектов 30	Интерферирующие РНК (RNAi) 41
Классификация гормональных эффектов	Стволовые клетки 42
в соответствии с типом рецепторов 30	Молекулярная основа генетических
Классификация гормональных эффектов	эндокринных болезней 43
в соответствии с типом лиганда 31	Эндокринные болезни 43
Регуляция гормональных эффектов 32	Гипофункция желез внутренней секреции 44
Регуляция числа и активности рецепторов 32	Гиперфункция желез внутренней секреции 45
Регуляция чувствительности	Изменения чувствительности к гормонам 45
к гормонам пострецепторными	Синдромы, обусловленные введением
процессами 33	экзогенных гормонов 47

Неэндокринные проявления
заболеваний эндокринных желез 48
Обследование больного
с эндокринной патологией 48
Анамнез и физикальное исследование 48
Лабораторные исследования 48

Массовые обследования (скрининг) с целью
выявления эндокринных заболеваний 51
Лечение эндокринных заболеваний 51
Применение гормонов и селективных
модуляторов их эффектов в лечении
неэндокринных заболеваний 52
Литература 53

2. Механизмы действия гормонов 55

Дэвид Дж. Гарднер (David G. Gardner) и Роберт А. Ниссенсон (Robert A. Nissenson)

Рецепторы 56
Рецепторы нейротрансмиттеров
и пептидных гормонов 57
Рецепторы, сопряженные с G-белками 58
G-белки-трансдукторы 59
Эффекторы 61
Нарушения G-белков и сопряженных
с ними рецепторов 63
Рецепторы факторов роста 65
Рецепторы цитокинов 68

Рецепторы, сопряженные с гуанилатциклазой 68
Ядерное действие пептидных гормонов 70
Ядерные рецепторы 70
Семейство стероидных рецепторов 71
Семейство тиреоидных рецепторов 73
Негеномные эффекты семейства стероидных
гормонов 78
Синдромы резистентности к стероидным
и тиреоидным гормонам 78
Литература 79

3. Аутоиммунные заболевания эндокринной системы 81

Хуан Карлос Хауме (Juan Carlos Jaume)

Основные компоненты и механизмы иммунитета 82
Иммунное распознавание и иммунный ответ 83
Толерантность 87
Многофакторность аутоиммунных заболеваний 92
Генетические факторы в патогенезе
аутоиммунных заболеваний 92
Факторы внешней среды в патогенезе
аутоиммунных заболеваний 93
Изолированные аутоиммунные
поражения эндокринных желез 93
Аутоиммунные заболевания
щитовидной железы 93
Гены и внешняя среда 93

Аутоиммунный сахарный диабет (1 типа) 96
Аутоиммунные заболевания
других эндокринных желез 98
Аутоиммунные полиглангулярные синдромы 100
Аутоиммунный полиглангулярный
синдром I типа (АПС-I) 102
Аутоиммунный полиглангулярный
синдром II типа (АПС-II) 102
Лечение аутоиммунных
полиглангулярных синдромов 103
Синдром POEMS
(остеосклеротическая миелома) 103
Литература 104

4. Доказательная эндокринология и клиническая эпидемиология 105

Дэвид К. Эйрон (David C. Aron)

Клиническая эпидемиология 105
Диагностическое обследование: характеристики
диагностического теста 106
Как поставить диагноз на практике 112
Применение принципов клинической
эпидемиологии к процессу принятия
терапевтических решений 115
Анализ решений 117

Прочие аспекты
клинической эпидемиологии 125
Доказательная эндокринология 125
Этап первый: сформулировать клиническую
проблему в виде вопросов, на которые
можно получить ответы 125
Этап второй: поиск наилучших
доказательств 125

Этап третий: оценка достоверности
и пригодности доказательств 126

Этапы четвертый и пятый: применение
результатов на практике и оценка
действительности 128

Литература 129

5. Гипоталамус и гипофиз 132

Девид К. Эйрон (David C. Aron), Джеймс У. Финдлинг (James W. Findling), Дж. Блейк Тиррелл (J. Blake Tyrrell)

Гормоны гипоталамуса 137

Гормоны передней доли гипофиза 144

Адренокортикотропный гормон
и родственные пептиды 145

Гормон роста 146

Пролактин 151

Тиреотропин 153

Гонадотропины: лютеинизирующий
и фолликулостимулирующий гормоны 154

Исследование состояния
гипоталамо-гипофизарной системы 156

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) 156

Гормон роста (ГР) 161

Пролактин (ПРЛ) 162

Тиреотропный гормон (ТТГ) 162

ЛГ и ФСГ 162

Заболевания и состояния, затрудняющие
интерпретацию результатов оценки
функции гипофиза 162

Влияние фармакологических средств
на функцию гипоталамо-гипофизарной
системы 163

Лучевая диагностика 163

Заболевания гипофиза и гипоталамуса 166

Синдром пустого турецкого седла 167

Нарушения гипоталамических функций 168

Гипопитуитаризм 169

Аденомы гипофиза 176

Литература 193

6. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) 197

Алан Дж. Робинсон (Alan G. Robinson)

Очерк нормальной анатомии и физиологии 197

Недостаточность вазопрессина:
несахарный диабет 200

Избыток вазопрессина: синдром
неадекватной секреции антидиуретического
гормона (СНСАДГ) 205

Окситоцин 210

Роды 210

Лактация 211

Литература 211

7. Рост 213

Дэннис Стайн (Dennis Styne)

Нормальный рост 213

Внутриутробный рост 213

Плацента 214

Классические гормоны роста и рост плода 214

Роль факторов роста

и протоонкогенов у плода 214

Инсулиноподобные факторы роста, их
рецепторы и связывающие белки 214

Инсулин 215

Эпидермальный фактор роста 215

Нарушения развития плода как причина
заболеваний в зрелом возрасте 216

Постнатальный рост 217

Измерение роста 225

Костный возраст 227

Нарушения роста 229

Низкорослость, не связанная
с эндокринными расстройствами 229

Эндокринные причины низкорослости 237

Диагностика низкорослости 250

Высокорослость, не связанная
с эндокринными расстройствами 251

Синдром Беквита–Видемана 252

Эндокринные причины высокорослости 252

Литература 253

8. Гормоны поджелудочной железы и сахарный диабет 255

Умеш Машарани (Umesh Masharani) и Майкл С. Джерман (Michael S. German)

- I. Эндокринная часть поджелудочной железы 256
 - Анатомия и гистология 256
 - Гормоны эндокринной части поджелудочной железы 256
- II. Сахарный диабет 267
 - Классификация 267
 - Сахарный диабет 1 типа 269
 - Сахарный диабет 2 типа 271
 - Отдельные типы сахарного диабета 274
 - Клинические проявления сахарного диабета 277
 - Сахарный диабет 1 типа 277
 - Сахарный диабет 2 типа 278
 - Анализ мочи 279
 - Определения глюкозы в крови 280
 - Определение кетоновых тел в сыворотке 282
 - Определение гликированного гемоглобина 282
 - Липопротеины при сахарном диабете 283
 - Диагностика сахарного диабета 284
 - Пероральный тест на толерантность к глюкозе 284
 - Уровень инсулина 285
 - Внутривенный тест на толерантность к глюкозе 285
 - Диета 290
 - Средства лечения гипергликемии 292
 - Инсулин 302
 - Этапы ведения больного сахарным диабетом 308
 - Гипогликемия 315
 - КОМА 318
 - Отдельные хронические осложнения сахарного диабета (табл. 8.21) 331
 - Больные диабетом, получающие только диетотерапию 339
 - Больные диабетом, получающие пероральные сахароснижающие средства 339
 - Больные диабетом, получающие инсулин 340
 - Литература 351

9. Гипогликемические состояния 356

Умеш Машарани (Umesh Masharani) и Стивен И. Гителман (Stephen E. Gitelman)

- Патофизиология контррегуляторных реакций на нейроглюкопению 356
- Классификация гипогликемических состояний 361
- Клинические проявления гипогликемии 362
- Отдельные гипогликемические расстройства 364
 - Симптоматическая гипогликемия натощак с гиперинсулинемией 364
 - Симптоматическая гипогликемия
 - тощаковая гипогликемия без гиперинсулинемии 372
 - Гипогликемия после еды (реактивная гипогликемия) 373
 - Врожденный гиперинсулинизм 375
 - Литература 380

10. Нарушения обмена липопротеинов 382

Мэри Дж. Маллой (Mary J. Malloy) и Джон П. Кейн (John P. Kane)

- Атеросклероз 382
- Транспорт липидов в крови 383
- Дифференциальная диагностика нарушений метаболизма липопротеинов 388
- I. Клиническая характеристика первичных и вторичных нарушений метаболизма липопротеинов 390
 - Первичная гипертриглицеридемия 392
 - Вторичная гипертриглицеридемия 394
 - Семейная гиперхолестеринемия 397
 - Семейная смешанная гиперлипопротеинемия 398
 - Повышение уровня Лп(а) 398
 - Семейный дефект апо В 398
 - Гипотиреоз 399
 - Нефроз 399
 - Иммуноглобулины 399
 - Нервная анорексия 399
 - Холестаз 399
 - Первичный дефицит ВПВП 400

Дефицит апо В-содержащих липопротеинов	401	Производные фиброевой кислоты	408
Липодистрофии	403	Ингибиторы ОМГ-КоА-редуктазы	409
Редкие расстройства	403	Ингибиторы всасывания холестерина	410
II. Лечение гиперлипопротениемий	404	Комбинированная медикаментозная терапия (табл. 10.3)	410
Смолы (секвестранты желчных кислот)	407	Литература	411
Ниацин (никотиновая кислота)	407		
11. Ожирение и избыточный вес	412		
<i>Марк К. Хеллерстайн (Mark K. Hellerstein) и Элизабет Дж. Паркс (Elizabeth J. Parks)</i>			
Неясные аспекты патогенеза ожирения	424	Сахарный диабет 2 типа	430
Лечебные подходы и их эффективность	426	Гиперлипопротениемия	431
Диета и физическая активность	426	Синдром поликистозных яичников	431
Физические нагрузки	427	Артериальная гипертония	431
Хирургическое лечение	427	Желчнокаменная болезнь	431
Медикаментозная терапия	427	Апноэ во сне	431
Влияние терапии ожирения на сопутствующие состояния	430	Остеоартрит и другие состояния	431
		Системный подход к лечению ожирения	431
		Литература	434
Приложение. Нормальные значения гормональных показателей	435		
Содержание 2 тома	462		

Гипоталамус и гипофиз

Девид К. Эйрон (David C. Aron), Джеймс У. Финдлинг (James W. Findling),
Дж. Блейк Тиррелл (J. Blake Tyrrell)

Сокращения

АДГ	антидиуретический гормон (вазопрессин)	β-ЛПГ	бета-липотропный гормон (бета-липотропин)
АКТГ	адренокортикотропный гормон (кортикотропин)	МГЧ	менопаузальный гонадотропин человека
ВИП	вазоактивный интестинальный пептид	МРТ	магнитнорезонансная томография
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота	МСГ	меланоцит-стимулирующий гормон
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон (гонадолиберин)	МЭН	множественная эндокринная неоплазия
ГР	гормон роста (СТГ, соматотропин)	ПЛЧ	плацентарный лактоген человека
ГРРГ	рилизинг-гормон гормона роста	ПОМК	проопиомеланокортин
ГРСБ	ГР-связывающий белок	ПРЛ	пролактин
ГСПГ	глобулин, связывающий половые гормоны	РДССГР	рецептор других стимуляторов секреции ГР
ИРМА	иммунорадиометрический анализ	СНСАДГ	синдром неадекватной секреции АДГ
ИФР	инсулиноподобный фактор роста	ТРГ	тиреотропин-рилизинг гормон (тиролиберин)
ИХМА	иммунохемилуминисцентный анализ	ТТГ	тиреотропный гормон (тиреотропин)
КРГ	кортикотропин-рилизинг гормон (кортиколиберин)	ФСГ	фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)
КРГСБ	КРГ-связывающий белок	ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
КТ	компьютерная томография	СЛРП	кортикотропиноподобный пептид промежуточной доли гипофиза
ЛГ	лютеинизирующий гормон (лютропин)		

Гипоталамус и гипофиз образуют систему, контролирующую функции ряда эндокринных желез (щитовидной, надпочечников и половых), равно как и многие физиологические процессы в организме. Именно на этом уровне реализуются взаимодействия головного мозга с эндокринной системой, которые составляют основной предмет нейроэндокринологии и нарушение которых играет важную роль в патогенезе различных заболеваний.

Нервные и эндокринные клетки обладают рядом общих свойств. И те, и другие секретируют сигнальные химические вещества (нейротрансмиттеры и гормоны) и проявляют электрическую активность. Одно и то же химическое вещество (пептид или амин) может секретироваться как нейронами (тогда его называют нейротрансмиттером), так и эндокринными клетками (и тогда оно является классическим гормоном). Примеры такой многофункциональности химических сигнальных молекул приведены в таблице 5.1. Межклеточные

взаимодействия осуществляются четырьмя механизмами: 1) аутокринным, когда сигнальные молекулы диффундируют в интерстициальную жидкость и действуют на те же клетки, которые их вырабатывают; 2) нервным — через синаптические щели; 3) паракринным, когда сигнальные молекулы достигают клеток-мишеней через интерстициальную жидкость, а не через кровоток; и 4) эндокринным, т.е. посредством циркулирующих в крови гормонов (рис. 5.1). Нервная регуляция эндокринных функций может осуществляться двояко: 1) за счет прямой иннервации желез внутренней секреции и 2) путем нейросекреции. К мозговому веществу надпочечников, почкам, околощитовидным железам и островкам поджелудочной железы информация поступает прямо по вегетативным нервам (см. гл. 8 и книгу 2). Примером нейросекреторного пути является гипоталамическая секреция гормонов в портальные сосуды гипофиза, откуда они достигают передней доли этого органа, регули-

секрецию ее гормонов. Другим примером служит нейросекреторная регуляция задней доли гипофиза, когда гормоны секретируются окончаниями нейронов, тела которых локализованы в гипоталамических ядрах. Эти нейроны секретируют вазопрессин и окситоцин в общий кровоток.

Таблица 5.1. Сигнальные молекулы нейроэндокринной системы: вещества, функционирующие как нейротрансмиттеры, нейрогормоны и классические гормоны

Вещество	Нейро-трансмисмиттер (присутствует в нервных окончаниях)	Гормон, секретируемый нейронами	Гормон, секретируемый эндокринной клеткой
Дофамин	+	+	+
Норадреналин	+	+	+
Адреналин	+		+
Соматостатин	+	+	+
ГнРГ	+	+	+
ТРГ	+	+	
Окситоцин	+	+	+
Вазопрессин	+	+	+
ВИП	+	+	
Холецистокинин (ХЦК)	+		+
Глюкагон	+		+
Энкефалины	+		+
Производные ПОМК	+		+
Другие гормоны передней доли гипофиза	+		+

Анатомия и эмбриология

Анатомические связи между гипофизом и главными ядрами гипоталамуса показаны на рисунке 5.2. Задняя доля гипофиза (нейрогипофиз) образуется из выпячивания вентрального гипоталамуса третьего желудочка мозга. Нейрогипофиз, помимо

поддерживающих тканей, состоит из аксонов и окончаний нейронов, тела которых расположены в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Гипоталамо-нейрогипофизарный тракт содержит примерно 100 000 нервных волокон. Нервные окончания представляют собой набухания волокон толщиной от 1 до 50 мкм.

Закладка передней доли гипофиза впервые обнаруживается у плода человека на 4–5-й неделе беременности. Клетки этой закладки быстро дифференцируются, и к 20-й неделе внутриутробного развития гипоталамо-гипофизарная система оказывается уже полностью сформированной. Передняя доля гипофиза (аденогипофиз) образуется из кармана Ратке (выпячивания эктодермы ротоглотки) и мигрирует к нейрогипофизу. Одна из частей кармана Ратке при контакте с нейрогипофизом развивается медленнее и образует промежуточную долю гипофиза. У некоторых животных она сохраняется в течение всей жизни, но у человека ее клетки смешиваются с клетками передней доли и приобретают способность синтезировать и секретировать проопиомеланокортин (ПОМК) и адренотропный гормон (АКТГ). На границе с нейрогипофизом могут сохраняться остатки кармана Ратке в виде небольших коллоидных кист. Кроме того, из клеток нижней части этого кармана (под клиновидной костью) может формироваться так называемый глоточный гипофиз. Эти клетки обладают потенциальной способностью к секреции гормонов и подвергаться аденоматозным изменениям.

Гипофиз расположен в основании головного мозга, в той части клиновидной кости, которая носит название турецкого седла. Передняя часть седла, бугорок, граничит с задними поверхностями крыльев клиновидной кости (передними наклоненными отростками). Спинка турецкого седла формирует ее заднюю стенку, а ее верхние углы проецируются на задние наклоненные отростки. Гипофиз окружен твердой мозговой оболочкой, загиб которой в сторону наклоненных отростков образует крышу, или диафрагму седла. Эта диафрагма препятствует проникновению в седло паутинной оболочки (а потому и спинномозговой жидкости). Через отверстие в диафрагме проходят ножка гипофиза и его сосуды. Боковые поверхности гипофиза граничат с пещеристыми синусами и отделяются от них твердой мозговой оболочкой. На 5–10 мм выше диафрагмы и спереди от ножки гипофиза располагается перекрест зрительных нервов (рис. 5.3).

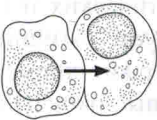
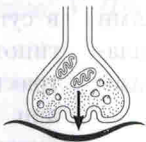
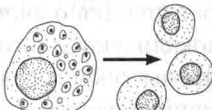
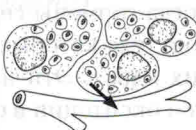
	Щелевые контакты	Синаптическая передача	Паракринные взаимодействия	Эндокринные взаимодействия
				
Передача сигнала	Непосредственно от клетки к клетке	Через синаптическую щель	Путем диффузии в интерстициальную жидкость	В кровь или лимфу
Местная или общая	Местная	Местная	Местная диффузия	Общая
Зависимость от	Анатомической локализации	Анатомической локализации и рецепторов	Рецепторов	Рецепторов

Рис. 5.1. Межклеточные взаимодействия посредством сигнальных молекул

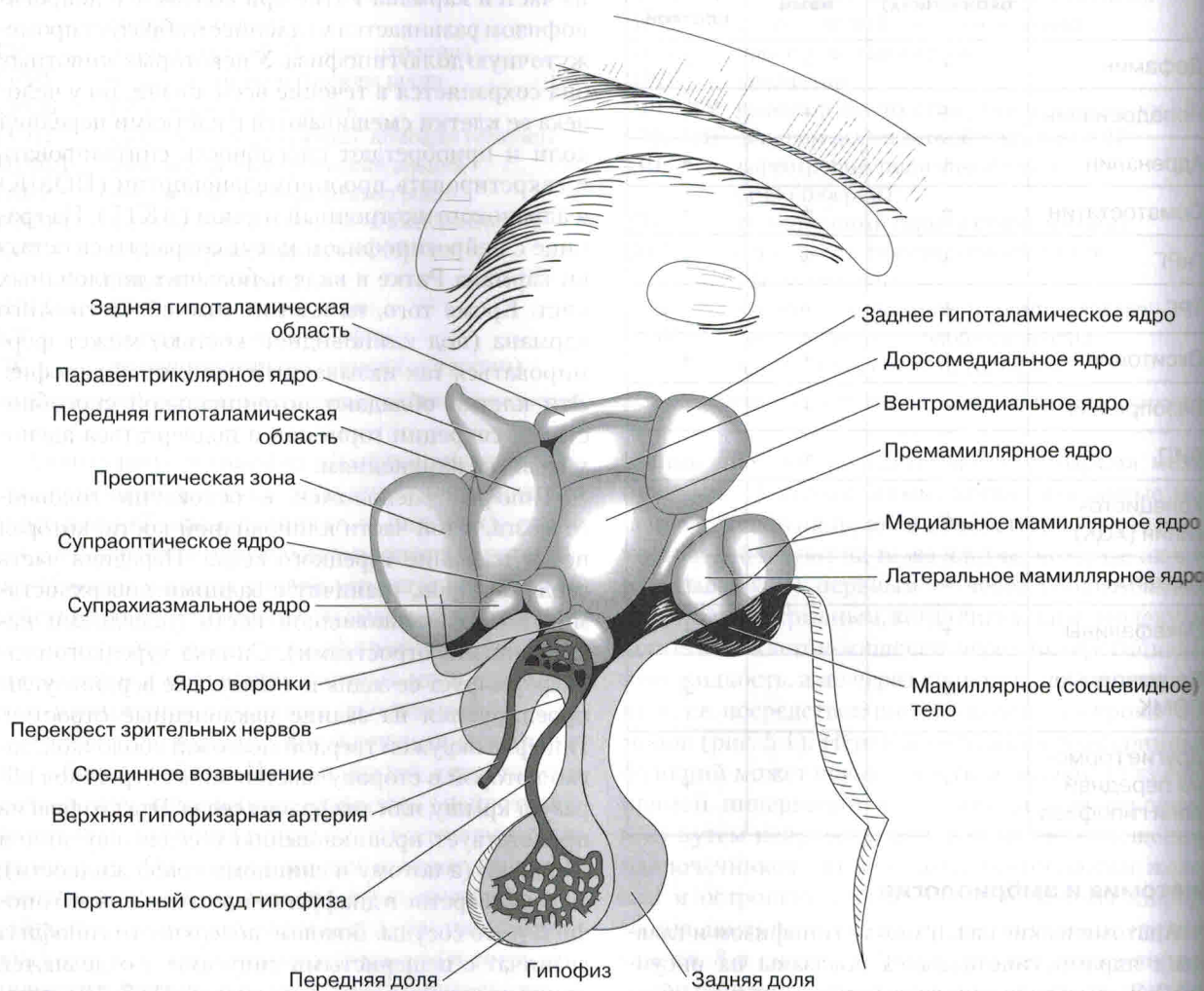


Рис. 5.2. Схематическое изображение гипоталамуса человека с портальными сосудами гипофиза. (Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 15th ed. McGraw-Hill, 1993. Воспроизведено с разрешения.)

Размеры гипофиза, две трети которого приходится на переднюю долю, составляют в среднем $15 \times 10 \times 6$ мм, а его вес — 500–900 мг. Во время беременности гипофиз может увеличиваться вдвое. Размеры и форма турецкого седла обычно соответствуют таковым гипофиза, и поэтому также колеблются в широких пределах.

Кровоснабжение

Объемный кровоток через переднюю долю гипофиза выше, чем через любой другой орган. По портальной системе сосудов, соединяющей срединное возвышение гипоталамуса с передней долей гипофиза, кровь в нее поступает со скоростью 0,8 мл/г в минуту. Артериальная кровь поступает по верхним, средним и нижним гипофизарным артериям, отходящим от внутренних сонных артерий. Верхние гипофизарные артерии образуют в срединном возвышении гипоталамуса капиллярную сеть, дающую начало длинным портальным венам. Последние проходят в ножке гипофиза, дренируя ее, и достигают передней доли, где вновь

распадаются на капилляры, кровь из которых оттекает по гипофизарным венам. Ножка гипофиза и задняя его доля получают кровь прямо из ветвей средних и нижних гипофизарных артерий (см. рис. 5.2 и 5.3).

Венозная кровь гипофиза (с которой гормоны передней доли попадают в системный кровоток) поступает через пещеристые синусы в верхние и нижние каменные синусы, а затем в яремные вены (рис. 5.4). На капиллярах, собирающихся в вены задней доли гипофиза, которые также впадают в пещеристые синусы, оканчиваются аксоны нейрогофиза. В портальную систему секретируются гипофизотропные гормоны гипоталамуса, регулирующие функции аденогипофиза. Это формирует короткую прямую связь вентрального гипоталамуса и срединного возвышения с передней долей гипофиза (рис. 5.5). Кровоток в портальных сосудах может быть и ретроградным, что обеспечивает обратную связь между гормонами гипофиза и центрами их нейроэндокринной регуляции.

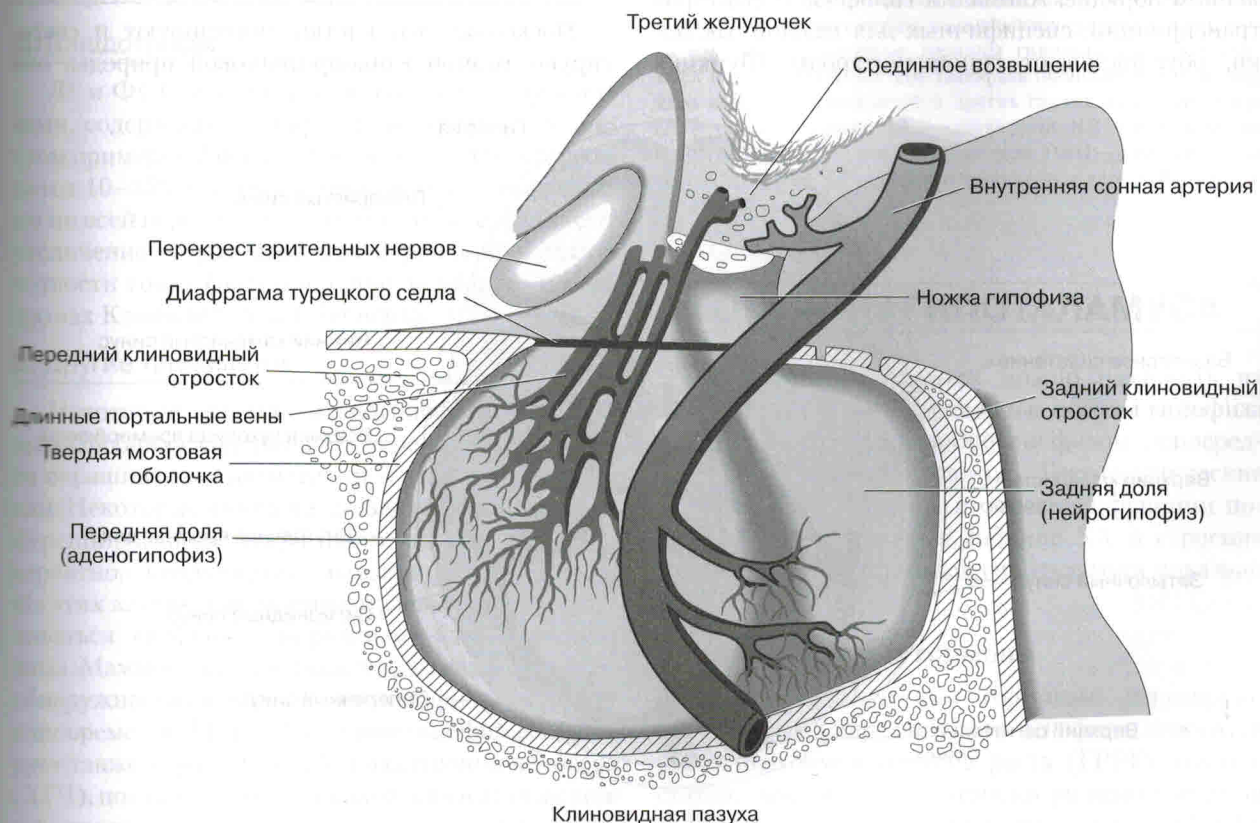


Рис. 5.3. Анатомические связи и кровоснабжение гипофиза. (Froehman LA: Diseases of the anterior pituitary. In: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Froehman LA (editors). McGraw-Hill, 1995. Воспроизведено с разрешения.)

Развитие и гистология гипофиза

Клетки передней доли гипофиза, исходя из их окрашивания гематоксилином и эозином, ранее разделяли на ацидофилы, базофилы и хромофобы. В настоящее время с помощью иммуоцитохимических и электронномикроскопических методов (которые позволяют классифицировать клетки в соответствии с продуктами их секреции) среди клеток аденогипофиза различают соматотрофы [секретирующие ГР (гормон роста)], лактотрофы [секретирующие ПРЛ (пролактин)], тиреотрофы [секретирующие ТТГ (тиреотропин)], кортикотрофы [секретирующие АКТГ (кортикотропин) и родственные пептиды] и гонадотрофы [секретирующие ЛГ (лютеинизирующий гормон) и ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)]. Развитие гипофиза и образование разных типов его клеток контролируется рядом факторов транскрипции, особенно *Propr1* и *Pit1* (рис. 5.6). Клетки разного типа (каждый из которых образуется из отдельной закладки) появляются в гипофизе в определенном порядке. Аномалии гипофиза и факторов транскрипции, специфичных для каждой закладки, обуславливают гипопитуитаризм. Функция

и строение гипофиза зависят также от местных (паракринных) факторов.

А. Соматотрофы

Клетки, секретирующие ГР, относятся к ацидофилам; они составляют примерно 50% всех клеток аденогипофиза, обычно расположены в его боковых отделах и содержат гранулы диаметром 150–600 нм.

Б. Лактотрофы

ПРЛ-секретирующие клетки также являются ацидофильными. Они в случайном порядке рассеяны среди других клеток аденогипофиза, составляя 20–25% всех его клеток. При электронной микроскопии в них обнаруживаются гранулы размером около 550 нм. Различают лактотрофы двух типов: слабо и плотно гранулированные. При беременности под влиянием повышенного уровня эстрогенов эти клетки пролиферируют, в результате чего гипофиз увеличивается вдвое.

В. Тиреотрофы

Поскольку эти клетки синтезируют и секретируют гормон гликопротеиновой природы, они

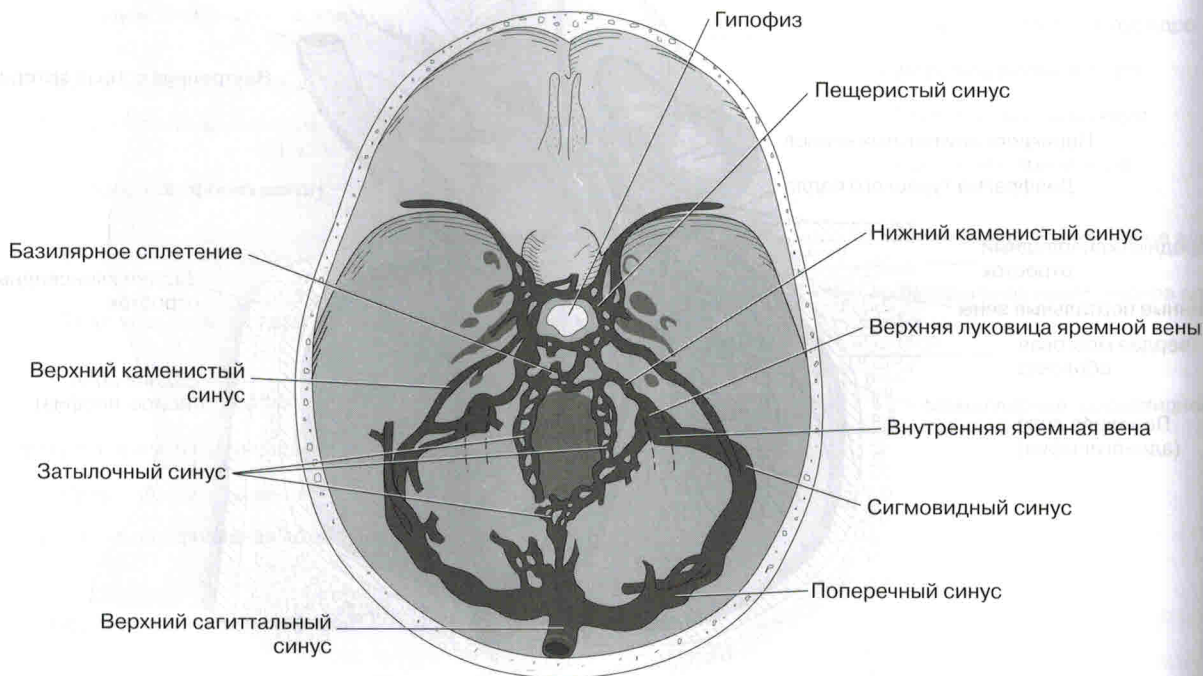


Рис. 5.4. Венозный отток из гипофиза: пути попадания гормонов аденогипофиза в общий кровоток. (Findling JW et al: Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing's disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94: 647. Воспроизведено с разрешения.)

являются базофильными и выявляются с помощью ШИК-реакции. Тиреотрофы присутствуют в аденогипофизе в наименьшем количестве (менее 10% всех его клеток) и содержат мелкие гранулы (диаметром 50–100 нм). Обычно эти клетки расположены в переднемедиальном и переднелатеральном отделах железы и резко гипертрофируются при первичном гипотиреозе, что сопровождается увеличением общих размеров гипофиза.

Г. Кортикотрофы

АКТГ и родственные ему пептиды (см. далее) секретируются базофильными клетками, образующимися у эмбриона в промежуточной доле гипофиза и располагающимися обычно в переднемедиальной части аденогипофиза. На долю кортикотрофов приходится 15–20% всех его клеток. Секреторные гранулы кортикотрофов, выявляемые при электронной микроскопии, имеют в диаметре около 360 нм. В условиях избытка глюкокортикоидов гранулы из этих клеток исчезают, и происходит гиалинизация микротрубочек, называемая гиалиновой дегенерацией Крука.

Д. Гонадотрофы

ЛГ и ФСГ секретируются базофильными клетками, содержащими секреторные гранулы диаметром примерно 200 нм. На долю этих клеток приходится 10–15% клеток аденогипофиза. Они рассеяны по всей передней доле железы и обуславливают увеличение ее размеров при первичной недостаточности гонад (например, при менопаузе и синдромах Клайнфельтера и Тернера).

Е. Другие типы клеток

Некоторые клетки аденогипофиза (обычно хромофобные), содержащие секреторные гранулы, не окрашиваются антителами к известным гормонам. Некоторые из них представляют собой недифференцированные секреторные клетки, а другие, вероятно, продуцируют паракринные факторы. Из этих клеток, называемых нулевыми, могут развиваться «нефункционирующие» аденомы гипофиза. Маммосоматотрофы, которые наиболее часто обнаруживаются в опухолях гипофиза, содержат одновременно ГР и ПРЛ. Аденогипофиз секретирует также хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), но его клеточная локализация в этой железе и физиологическое значение остаются неизвестными. Шесть основных гормонов передней доли гипофиза перечислены в таблице 5.2.

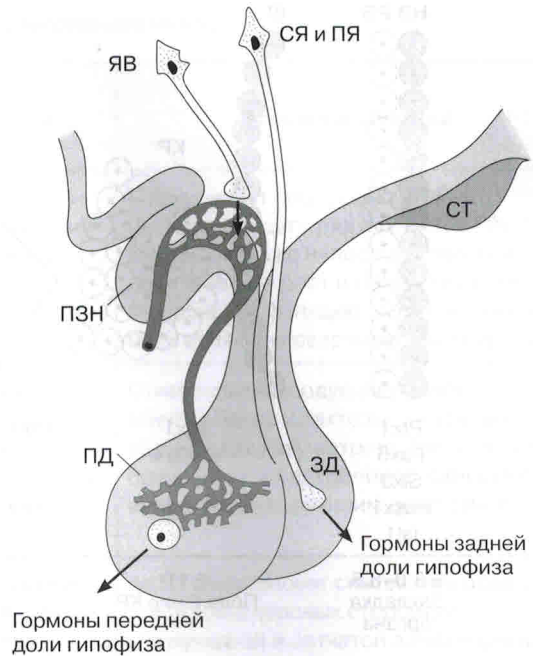


Рис. 5.5. Секретия гипоталамических гормонов. Гормоны задней доли гипофиза попадают в общий кровоток из окончаний нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер, тогда как гипофизотропные гормоны гипоталамуса секретируются в портальную систему гипофиза окончаниями нейронов ядра воронки (аркуатного) и других гипоталамических ядер. (ПД — передняя доля; ЗД — задняя доля; ЯВ — ядро воронки и другие ядра; СТ — сосцевидные тела; ПЗН — перекрест зрительных нервов; ПЯ — паравентрикулярное ядро; СЯ — супраоптическое ядро)

ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

Гормоны гипоталамуса можно разделить на 1) секретируемые в портальные сосуды гипофиза и 2) секретируемые нейрогипофизом непосредственно в общий кровоток. Гипоталамические ядра, их нейrogормоны и основные функции последних перечислены в таблице 5.3, а строение восьми главных гормонов гипоталамуса показано в таблице 5.4.

Гипофизотропные гормоны

К гипоталамическим гормонам, регулирующим функции передней доли гипофиза, относятся релизинг-гормон гормона роста (ГРРГ), соматостатин, дофамин, тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) и гонадотропин-релизинг гормон (ГнРГ). Локализация тел нейронов, секретирующих гипофизотропные гормоны, показана на рисунке 5.7.

Дэннис Стайн (Dennis Styne)

Сокращения

АКТГ	Адренокортикотропный гормон
ВЗР	Внутриутробная задержка роста
КС	Верхний сегмент тела
ГРП	Гонадотропин-рилизинг гормон
ГР	Гормон роста
ГРГ	Рилизинг-гормон гормона роста
ГРБ	Белок, связывающий гормон роста
ГРЧ	Гормон роста человека
ИМТ	Индекс массы тела
ИГР-I	Инсулиноподобный фактор роста 1
ИГР-II	Инсулиноподобный фактор роста 2
ИГРБ	Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста
КТ	Компьютерная томография
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ЛВП	Липопротеины высокой плотности
ЛНП	Липопротеины низкой плотности
МДГВ	Малый для гестационного возраста вес и рост
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НС	Нижний сегмент тела
НЦЗ	Национальный центр статистики здравоохранения США

ПКА	Почечно-канальцевый ацидоз
ПТГ	Паратиреоидный гормон
ТРГ	Тиреотропин-рилизинг гормон
ТСГ	Тироксинсвязывающий глобулин
ТТГ	Тиреотропный гормон (тиреотропин)
ТФР	Тромбоцитарный фактор роста
ФРФ	Фактор роста фибробластов
ФРФ-Р	Рецептор фактора роста фибробластов
ХГЧ	Хорионический гонадотропин человека
ХСМЧ	Хорионический соматомаммотропин человека
цАМФ	Циклический аденозинмонофосфат
ЭФР	Эпидермальный фактор роста
ЭФР-Р	Рецептор эпидермального фактора роста
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США
RWT	Метод расчета окончательного роста Roche, Wainer и Thissen
SD	Стандартное отклонение

Оценка роста — необходимая часть работы педиатра, поскольку рост является важнейшим показателем физического состояния ребенка и психосоциальных условий его жизни; любые хронические заболевания и плохие условия жизни могут замедлить рост детей.

НОРМАЛЬНЫЙ РОСТ

ВНУТРИУТРОБНЫЙ РОСТ

Одна оплодотворенная яйцеклетка к концу беременности дифференцируется более чем в 200 клеточных типов; длина плода увеличивается в 300 раз, площадь поверхности — в 6×10^6 раз, вес — в 6×10^{12} раз. Рост плода зависит

от доступности кислорода и питательных веществ и регулируется рядом ростовых факторов, продукция которых в свою очередь контролируется генами. В регуляции роста на ранних стадиях беременности основную роль играют именно генетические факторы, тогда как на поздних ее стадиях большее значение приобретают влияния материнского организма.

Малыми для гестационного возраста (МДГВ) принято считать новорожденных, вес которых на 2 стандартных отклонения (SD) ниже среднего показателя или 5 процентиля. В США к группе МДГВ относят доношенных детей с весом при рождении менее 2500 г. Внутриутробная задержка роста (ВЗР) и МДГВ — разные понятия. ВЗР означает снижение скорости внутриутробного роста, а не малый рост как таковой. Статистика и процентильные

таблицы позволяют оценить соответствие норме и недоношенных новорожденных. Примерно 20% детей, родившихся МДГВ, отстают в росте и в последующие годы; они являются кандидатами на лечение гормоном роста (ГР). В отличие от этого, недоношенные новорожденные с весом, соответствующим гестационному возрасту, в первые 2 года жизни, как правило, догоняют сверстников в росте.

ПЛАЦЕНТА

Плацента представляет собой эндокринный орган, определяющий большинство условий роста плода, включая его снабжение кислородом и питательными веществами, а также секретирующий многие гормоны и ростовые факторы. Вес ребенка при рождении обычно прямо зависит от веса плаценты.

КЛАССИЧЕСКИЕ ГОРМОНЫ РОСТА И РОСТ ПЛОДА

Гормоны, регулирующие постнатальный рост, не обязательно выполняют ту же роль во внутриутробном периоде. У плода концентрация гормона роста (ГР) очень высока, но количество рецепторов ГР ограничено. Тем не менее средний вес новорожденных с дефицитом этого гормона оказывается на 1 SD ниже нормального. У новорожденных с дефектом или недостаточностью рецепторов ГР (резистентность к ГР, или синдром Ларона) уровень ГР в сыворотке повышен, но уровень инсулиноподобного фактора 1 (ИФР-I) снижен. Такие дети также рождаются с малым ростом и весом. У человека недостаточность тиреоидных гормонов не оказывает прямого влияния на вес при рождении, но при врожденном гипотиреозе у ребенка беременность нередко длится дольше обычного, что само по себе может увеличивать вес плода. Плацентарный лактоген не влияет на размеры ребенка при рождении, но при ВЗР плода концентрация этого гормона (кодируемого геном *GHV*) в сыворотке беременных женщин значительно снижена.

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА И ПРОТООНКОГЕНОВ У ПЛОДА

В постнатальной жизни экспрессия протоонкогенов может определять развитие опухолей, но у плода экспрессия этих генов важна для нормального развития многих органов. Интересно, что те же самые онкогены, которые в постнатальной

жизни вызывают образование опухолей, предотвращают их развитие в нормально дифференцирующихся тканях плода. Например, ген болезни Гиппеля–Линдау сцеплен с гемангиобластомой сетчатки, мозжечка и спинного мозга, раком почки и феохромоцитомой, но у здорового плода этот ген экспрессируется во всех трех слоях зародышевых клеток, а также в ЦНС, почках, яичках и легких, что указывает на его значение для нормального внутриутробного развития.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА, ИХ РЕЦЕПТОРЫ И СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

У плода продукция ИФР-I регулируется не (как в постнатальной жизни), а метаболическими факторами. Это может быть связано с меньшим количеством рецепторов ГР во внутриутробном периоде. У плода человека содержание в сыворотке ИФР-I и белка, связывающего ИФР (ИФРСБ-3), в течение всей беременности нарастает, тогда как уровень ГР на поздних ее стадиях (при созревании механизмов отрицательной обратной связи) снижается, что свидетельствует о независимости секреции ИФР-I от стимулирующего действия ГР.

Исследования на мышах с нокаутом генов ростовых факторов или связывающих белков указывают на значение ИФР-II для роста плода на ранних стадиях внутриутробной жизни и ИФР-I — на поздних ее стадиях. Нокаут гена рецептора ИФР I типа сопровождается более выраженным отставанием в росте, чем нокаут гена рецептора ИФР-I. Это свидетельствует о роли других факторов (например, ИФР-II) в регуляции роста плода через рецепторы I типа.

Опыты на трансгенных мышах с повышенной экспрессией ИФРСБ подтверждают мнение о том, что избыток ИФРСБ-1 блокирует рост плода, тогда как избыток ИФРСБ-3 приводит к увеличению массы селезенки, печени и сердца, хотя и не сказывается на общем весе новорожденных животных.

Несмотря на некоторые неясности в действии ИФР на рост плода, можно сделать следующие выводы.

- 1) ИФР присутствуют во многих тканях плода уже с первого триместра беременности.
- 2) Содержание ИФР в сыворотке плодов на протяжении беременности нарастает, и вес новорожденных прямо связан с уровнем ИФР-I в их сыворотке.
- 3) Разрушение генов *IGF* у мышей приводит к выраженной задержке роста плодов.

Концентрации ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2 в околоплодных водах резко возрастают к концу первого триместра беременности.

ИФРСБ-1 и ИФРСБ-2 являются основными ИФР-связывающими белками у плода человека.

Отрицательная корреляция между уровнем ИФРСБ-1 в сыворотке плода и его весом при рождении обнаруживается уже с 16-й недели внутриутробной жизни.

При беременности уровни ИФР-1 и ИФРСБ-1 в сыворотке женщин повышаются.

Содержание ИФРСБ-1 в сыворотке матери повышено при тяжелой преэклампсии и ВЗР плода.

Уровень ИФРСБ-1 в сыворотке плода при ВЗР особенно связанной со снижением маточно-плацентарного кровотока, повышен. Таким образом, уровень этого белка — чувствительный показатель питания плода.

Инсулин

Инсулин является не только основным регулятором углеводного обмена, но и играет важную роль в регуляции роста плода. Гиперинсулинизм обуславливает макросомию, характерную для новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом. В основе синдрома Беквита–Видемана лежит нарушение экспрессии гена ИФР-II отцовской хромосомы и гена рецептора ИФР 2 типа (для ИФР-II) материнской хромосомы. Дети с этим синдромом рождаются крупными и с повышенным уровнем инсулина в сыворотке. Напротив, у женщин, страдающих диабетической микроангиопатией, артериальной гипертонией и эклампсией или преэклампсией, дети рождаются МДГВ, что связано с недостаточным питанием плода.

Если повышенный уровень инсулина стимулирует рост плода, то недостаточность этого гормона, наоборот, имеет место при врожденном сахарном диабете, дисгенезии поджелудочной железы или резистентности плода к инсулину (например, при лептинизме), приводит к ВЗР плода.

Эпидермальный фактор роста

Эпидермальный фактор роста (ЭФР) участвует в регуляции роста плода. Рецепторы ЭФР (ЭФР-Р) в ворсинках плаценты при ВЗР плода остаются фосфорилированными и обладают низкой тирозинкиназной активностью. Вес новорожденных у курящих матерей снижен в среднем на 200 г;

влияние курения реализуется в основном на поздних стадиях беременности. Курение значительно уменьшает кровоснабжение плаценты, что приводит к гипоксии плода. В плаценте курящих женщин снижается не только число ЭФР-Р, но и их сродство к лиганду. Артериальная гипертония также уменьшает количество ЭФР-Р в плаценте, что может приводить к ВЗР плода.

В норме уровень ЭФР в околоплодных водах к концу беременности увеличивается, а при ВЗР плода снижается. Однако при крупных плодах дальнейшего повышения его уровня не происходит. Содержание ЭФР в первой порции мочи новорожденных, как с ВЗР, так и с макросомией, ниже, чем у новорожденных нормального веса.

Введение ЭФР плодам обезьян ускоряет гистологическое и биохимическое созревание их легких, что снижает необходимость в искусственной вентиляции. Концентрация апопротеина А сурфактанта и отношение лецитин/сфингомиelin в околоплодных водах в таких случаях значительно уменьшаются. Хотя ЭФР не влиял на вес плодов при рождении, он значительно увеличивал относительный вес надпочечников и кишечника. Кроме того, ЭФР стимулировал рост мышечной оболочки кишки и созревание ферментов, что улучшало всасывание питательных веществ. Наконец, ЭФР ускорял созревание коры надпочечников у плодов обезьян, приводя к более раннему появлению активной 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Способность ЭФР всасываться при введении внутрь позволяет надеяться, что с его помощью удастся ускорить созревание и увеличить выживаемость недоношенных плодов и у человека.

Фактор роста фибробластов

При дефиците рецепторов фактора роста фибробластов (ФРФ-Р) 2 типа у мышей резко замедляется внутриутробный рост, и зародыши погибают еще до гастрюляции. У человека нарушение сигнальных путей ФРФ во время развития конечностей и скелета приводит к дисморфогенезу. Например, мутации гена ФРФ-Р 3 типа (кодирующего трансмембранный домен рецептора) лежат в основе ахондроплазии (хондродистрофии).

Генетические, материнские и маточные факторы

Материнские факторы, во многом определяющие среду, в которой развивается плод, влияют на размеры новорожденного в большей степени,