

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Учебное пособие

Под редакцией проф. Н.П.Шабалова

5-е издание, дополненное и переработанное

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

Д44

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Рецензент:

М.В.Эрман – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии и зам. декана медицинского факультета СПбГУ, председатель Научной комиссии в области медицины и общественного здоровья, почетный работник высшего профессионального образования РФ

Коллектив авторов: В.Л.Лисс, Ю.Л.Скородок, Е.В.Плотникова, И.И.Нагорная, Л.В.Николаева, А.Б.Пальчик, Н.П.Шабалов

Д44 **Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков** : учебн. пособие / под ред. проф. Н.П.Шабалова. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 456 с. : ил.

ISBN 978-5-00030-866-0

В справочнике представлены: нормативные антропометрические показатели, нормальные уровни гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели, методики проведения и интерпретации результатов функциональных тестов у детей разного возраста, наиболее важные клинические и лабораторные критерии диагностики и дифференциальной диагностики эндокринных заболеваний у детей, а также алгоритмы терапии.

УДК 616.43-053.2

ББК 57.33+54.15

ISBN 978-5-00030-866-0

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2009, 2017, 2021

*Посвящается светлой памяти замечательных врачей –
Леонида Марковича Скородка
и Веры Львовны Лисс,
приобщивших нас к детской эндокринологии*



Скородок Леонид Маркович
(1939–1982)



Лисс Вера Львовна
(1946–2003)

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	7
Введение	10
Глава 1. Нарушения роста у детей	12
1.1. Гормональная регуляция роста	15
1.2. Диагностика нарушений роста	23
1.3. Низкорослость	29
1.4. Высокорослость	51
Глава 2. Нарушения обмена кальция у детей	61
2.1. Гормональная регуляция обмена кальция	61
2.2. Диагностика нарушений обмена кальция	65
2.3. Гипокальциемия	72
2.4. Гиперкальциемия	81
2.5. Поражение костей, вызванное системными нарушениями обмена кальция и фосфора	82
Глава 3. Сахарный диабет и другие нарушения обмена глюкозы	96
3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы	96
3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы	98
3.3. Гипергликемия	104
3.4. Гипогликемия	121
Глава 4. Нарушения функции надпочечников	139
4.1. Эндокринная функция коры надпочечников	139
4.2. Диагностика нарушений функции коры надпочечников	143
4.3. Гипофункция коры надпочечников (гипокортицизм)	150
4.4. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	159
4.5. Гиперфункция коры надпочечников	166
4.6. Эндокринная функция мозгового вещества надпочечников	179
4.7. Диагностика нарушений функции мозгового вещества надпочечников	181
4.8. Гиперфункция мозгового вещества надпочечников	184
Глава 5. Нарушения функции щитовидной железы	192
5.1. Физиология щитовидной железы	192
5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы	196
5.3. Заболевания со снижением функции щитовидной железы (гипотиреоз)	204

5.4. Заболевания с повышением функции щитовидной железы (гипертиреоз)	213
5.5. Заболевания щитовидной железы с зобом	220
5.6. Узлы щитовидной железы	225
5.7. Болезненность щитовидной железы	228
Глава 6. Нарушения секреции антидиуретического гормона	232
6.1. Физиология секреции вазопрессина и его биологическое действие	232
6.2. Диагностика нарушений секреции антидиуретического гормона	237
6.3. Несахарный диабет	240
6.4. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	249
Глава 7. Нарушения полового развития у мальчиков	254
7.1. Физиология мужской репродуктивной системы	254
7.2. Диагностика нарушений полового развития у мальчиков	260
7.3. Гипофункция половых желез	270
7.4. Заболевания с повышенной секрецией половых гормонов	285
7.5. Аномалии половых органов без нарушения секреции тестостерона	289
Глава 8. Нарушения полового развития у девочек	294
8.1. Физиология женской репродуктивной системы	294
8.2. Диагностика нарушений полового развития у девочек	303
8.3. Нарушения функции женской репродуктивной системы	311
8.4. Нарушения менструального цикла	322
8.5. Заболевания с повышенной продукцией половых гормонов у девочек	326
Глава 9. Нарушение секреции пролактина	338
9.1. Регуляция секреции пролактина	338
9.2. Диагностика нарушений секреции пролактина	341
9.3. Гиперпролактинемия	342
9.4. Гипопрولاктинемия	350
Глава 10. Нарушения формирования пола	351
10.1. Формирование пола	351
10.2. Дифференцировка гонад и половых органов	351
10.3. Диагностика нарушений половой дифференцировки	353
10.4. Нарушение формирования пола	357
Глава 11. Нарушение энергетического баланса	378
11.1. Регуляция энергетического обмена	378
11.2. Диагностика нарушений энергетического обмена	382
11.3. Ожирение	385
11.4. Низкая масса тела	391
Глава 12. Коматозные состояния при эндокринных заболеваниях	395
12.1. Диагностика коматозных состояний	395
12.2. Коматозные состояния при сахарном диабете	401
12.3. Острая недостаточность надпочечников (аддисонический криз)	409
Приложение	412
Оценка физического развития мальчиков	412
Центильные кривые роста и массы тела у мальчиков	416
Центильные кривые скорости роста мальчиков	417

Рост и скорость роста при низкорослости у мальчиков	418
Оценка физического развития девочек	420
Рост и скорость роста при низкорослости у девочек	423
Центильные кривые роста и массы тела у девочек	425
Центильные кривые скорости роста девочек	426
Масса и длина тела плода в зависимости от срока беременности	427
Среднемесячные прибавки массы тела недоношенных детей первого года жизни	427
Скорость роста и прирост окружности головы у недоношенных детей на первом году жизни	428
Окружность головы у детей от 0 до 17 лет	429
Окружность груди у детей от 0 до 17 лет	430
Средний возраст появления ядер окостенения и синостозов на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов	432
Развитие скелета кисти у детей	434
Время появления рентгенологических признаков оссификации костей кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков	435
Расчет среднего ожидаемого окончательного роста ребенка	436
Рост детей, соответствующий «костному» возрасту (в процентах по отношению к окончательному росту)	436
Расчет площади поверхности тела в зависимости от массы тела	437
Определение площади поверхности тела	438
Номограмма ИМТ для мальчиков	439
Номограмма ИМТ для девочек	440
Нормальные показатели липидного обмена у детей	441
Липопротеины в плазме	441
Типы первичных наследственных гиперлипопротеинемий	442
Возрастные показатели гемограммы у детей	444
Дифференцированный подсчет лейкоцитов: референтные пределы	445
Некоторые биохимические показатели крови здоровых детей	446
Уровни некоторых электролитов и микроэлементов в крови у здоровых детей	447
Классификация тимомегалии по величине кардиотимикоторакального индекса (КТТИ)	447
УЗ-визуализация тимуса	447
Коэффициенты пересчета уровней гормонов в единицы СИ	447
Литература	449

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторные исследования занимают важное место в диагностике эндокринных заболеваний, особенно при неясных, противоречивых клинических данных. Диагностика эндокринных заболеваний включает ряд этапов:

1. Подробный анамнез заболевания и жизни, составление родословной.
2. Осмотр больного с оценкой антропометрических показателей, стадии полового развития, исследованием доступных для пальпации эндокринных желез, биологического («костного») возраста и т.д.
3. Определение в крови и моче биохимических параметров, регулируемых гормонами (глюкоза, электролиты и пр.).
4. Определение базальных уровней гормонов и их метаболитов в биологических жидкостях и проведение функциональных тестов, основанных на воздействии (физиологическом или фармакологическом) на систему регуляции биосинтеза и секреции определенного гормона и регистрации ответной реакции.
5. Определение размеров, формы, структуры эндокринных желез, дополнительных образований с помощью ультразвукографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ангиографии и пр.
6. Иногда для уточнения диагноза требуется гистологическое исследование биоптата или удаленного органа; цитогенетический анализ и т.д.

В настоящее издание включены нормативные данные, позволяющие оценить физическое и половое развитие детей, «костный» возраст, рассчитать приблизительный окончательный рост ребенка.

Поскольку ультразвукография является наиболее безопасным, высокоинформативным и доступным методом исследования, мы сочли целесообразным представить ультразвукографические данные, касающиеся изучения эндокринных желез.

Приведены нормальные показатели гормонов и их метаболитов в крови и моче, некоторые биохимические показатели у детей разного возраста. Кроме того, представлена методика проведения и интерпретации результатов ряда функциональных тестов. В конце каждого раздела даны наиболее важные критерии диагностики конкретных эндокринных заболеваний, алгоритмы терапии.

Приведенные в справочнике показатели рассчитаны преимущественно параметрическим методом: указаны среднеарифметические показатели (медиана, М) и отклонения от них, измеряемые величиной сигма (σ , среднеквадратичное отклонение, стандартное отклонение, standard deviation, SD), или интервалы нормальных значений (от $-2SD$ до $+2SD$). Для того чтобы оценить, насколько исследуемый параметр отличается от средних значений, рассчитывают коэффициент стандартного отклонения (standard deviation score, SDS) по формуле:

$$SDS = (x - M) : SD,$$

где x – исследуемый показатель у данного ребенка; M – среднеарифметический показатель у здоровых детей соответствующего возраста.

Показатель $M \pm SD$ (SDS от $+1$ до -1) – область средних величин, свойственных примерно 68% здоровых детей исследуемой группы. Отклонения в пределах от 1 до $2SD$ (SDS от $+1$ до $+2$ и от -1 до -2) – область величин ниже (выше) средних, свойственных здоровым детям. Отклонения в пределах от 2 до $3SD$ (SDS от $+2$ до $+3$ и от -2 до -3) – область низких (высоких) величин, свойственных примерно 3% здоровых детей. Отклонения более $3SD$ (SDS выше 3 и ниже -3) и ниже $3SD$ – область очень низких (очень высоких) величин, свойственных лишь 0,5% здоровых детей. Отклонения исследуемого параметра более чем на $2SD$ (SDS >2 и <-2) расценивают как патологические, и пациенты с неясным диагнозом требуют дополнительного обследования.

В педиатрии в настоящее время чаще используют оценку признаков с помощью центильных шкал. Этот метод проще и удобнее, особенно при массовых обследованиях здоровых детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями, но не пригоден для описания и оценки резко выраженных отклонений (массы тела, роста, уровней гормонов), которые чаще характеризуют эндокринную патологию. Некоторые таблицы для оценки роста и массы тела, приведенные в справочнике, – центильные. Величины в пределах от $+2SD$ (SDS $+2$), точнее от $+1,88SD$ до $-2SD$ (SDS -2), точнее до $-1,88SD$, приблизительно соответствуют величинам от 97-го до 3-го центиля.

При подготовке 5-го издания книги весь материал переработан: устранены некоторые вкравшиеся в 4-е издание неточности, внесены уточнения, обусловленные накоплением знаний в детской эндокринологии. Это было очень трудно в связи с тем, что в момент выхода 1-го издания ушла из жизни наш лидер как в научном, так и в человеческом плане, наш общий друг – Вера Львовна Лисс. Именно она была нашим нравственным стержнем, образцом врачевания и основным автором книги. Мы очень старались не подвести наших друзей-учителей – Л.М.Скорodka и В.Л.Лисс.

Любые замечания примем с благодарностью.

Авторы

НАРУШЕНИЯ РОСТА У ДЕТЕЙ

Рост – процесс увеличения линейных и объемных размеров тела. Он представляет собой одну из основных характеристик детского возраста и является важнейшим показателем здоровья ребенка. Процесс роста подчиняется некоторым общим законам.

Основные законы роста

1. Замедление темпов роста с возрастом

Самая высокая скорость роста – на внутриутробном этапе: между 1-м и 2-м месяцами длина эмбриона увеличивается в 3 раза, скорость роста плода во II триместре составляет 2,5 см/нед. В последние недели беременности скорость роста более низкая.

На 1-м году постнатальной жизни рост заметно изменяется в каждом квартале: в I скорость роста составляет 3 см/мес., во II – 2,5 см/мес., в III – 1,5–2 см/мес., в IV – 1 см/мес. За 1-й год ребенок вырастает на 25–26 см. За 2-й год рост ребенка увеличивается на 12–13 см, за 3-й – на 7–8 см. В дальнейшем средняя скорость роста составляет 5–6 см/год с минимальной допустимой в препубертатном возрасте – 4 см/год. Рост новорожденного удваивается к 4 годам, а утраивается лишь к 12.

2. Неравномерность темпов роста

В детстве два кратковременных пика скорости роста: между 1,5 и 3 годами (скорость роста в этом возрасте в значительной степени определяется семейными особенностями) и в возрасте 6–7 лет.

«Пубертатный» ростовой скачок более значимый: ускорение темпов роста происходит с 11 лет у девочек, с 13 лет у мальчиков. Максимальная скорость роста отмечается в 12 лет у девочек (8,3 см/год), в 14 лет у мальчиков (9,5 см/год). Замедление темпов роста происходит с 13 лет у девочек, с 15 лет у мальчиков. Скорость роста <2 см/год в 14 лет у девочек и в 16 лет у мальчиков – признак завершающегося роста.

3. Половая специфичность темпов роста

4. Краниокаудальный градиент роста

После рождения дистальные сегменты тела растут с большей скоростью по сравнению с проксимальными.

5. Чередование направлений роста

Каждая отдельная кость и скелет в целом растут, последовательно сменяя фазы роста в длину и толщину.

6. Асимметрия роста

Инициация ростовых сдвигов и некоторое опережение происходит на стороне доминирующей ручной умелости.

Процессы роста зависят от ряда факторов, как внутренних, так и внешних.

Факторы, влияющие на рост

1. Внутренние факторы

- Генетические

Группы генов, регулирующих рост:

- гомеобокс-гены (участки ДНК гомологичной структуры, регулирующие синтез белков, специфичных для определенных стадий развития скелета и соединительной ткани, эпителия; локализованы на 2-й, 7-й, 12-й и 17-й хромосомах);
- гены «переключения» (свитч-гены, от англ. switch – переключать), определяющие экспрессию генов возраст-специфических белков с заменой эмбриональных, детских белковых структур на взрослые, менее дифференцированных – на более зрелые;
- протоонкогены (важны для нормального развития многих органов плода);
- гены апоптоза (программированной смерти клеток);
- гены, контролирующие синтез гормонов и факторов роста;
- гены, контролирующие синтез белков, связывающих гормоны;
- гены клеточных рецепторов для гормонов и факторов роста.

- Гормональные:

- гормон роста;
- инсулиноподобные факторы роста;
- тиреоидные гормоны;
- инсулин;
- половые стероиды.

- Пептидные факторы тканевого роста (факторы роста)

Важнейшие факторы роста представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1

Важнейшие факторы роста

Фактор	Место синтеза	Действие
Эпидермальный фактор роста (EGF), 4q25	Тромбоциты, слюнные железы	Мезенхимальный митоген, дифференцировка эпителия
Факторы роста фибробластов (FGF)	Макрофаги, нервная ткань	Образование внеклеточной матрицы, рост сосудов
Трансформирующий фактор роста (TGF)	Тромбоциты, костная ткань	Мезенхимальные митогены, подавление роста эпителия, образование внеклеточной матрицы
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)	Тромбоциты, макрофаги, эндотелий, гладкие мышцы	Мезенхимальные митогены, факторы миграции клеток, образование внеклеточной матрицы

2. Внешние факторы

- Питание
- Физические упражнения
- Время года
- Социально-экономические

Таким образом, рост является интегральным показателем влияния генетических, гормональных, тканевых и внешних факторов на кость и другие ткани.

Рост скелета в длину – следствие ростовых процессов, происходящих в эпифизарных хрящах. Все влияния на процессы роста осуществляются через изменения функциональной активности эпифизарной ростовой пластинки.

Достаточно широкие вариации параметров тела у взрослых, в частности, можно объяснить и исходя из развиваемых М.Д.Голубовским (2000) представлений о геноме как системе взаимодействующих информационных макромолекул и существовании разных форм наследственной изменчивости в ходе онтогенеза (большие биологические часы – по В.М.Дильману, 1981). Согласно М.Д.Голубовскому (2000), геном естественным образом подразделяется на две подсистемы – облигатных и факультативных компонентов, каждый из которых имеет свои особенности изменчивости. Помимо мутационной, следует выделить вариационную и эпигенетическую (эпигенную) форму наследственных изменений. Деление наследственной памяти на постоянную и оперативную, воплощенное в виде генов и генных комплексов, с одной стороны, и множества факультативных элементов – с другой, а также динамический способ хранения и передачи наследственной информации – все это обеспечивает разнообразные неканонические формы и пути наследственной изменчивости, в том числе и фенотипической.

1.1. Гормональная регуляция роста

Генетическая программа роста реализуется через гуморальную эндокринную систему, включающую все известные гормоны (тиреоидные, инсулин, кальцийрегулирующие, надпочечниковые, половые), но особое значение имеет гипоталамо-гипофизарная регуляция роста, центральным звеном которой является гормон роста (ГР), или соматотропный гормон (соматотропин, СТГ).

Гормон роста

Биосинтез и секреция ГР происходит в соматотрофах – наиболее многочисленных клетках аденогипофиза, составляющих примерно 50% его массы.

ГР поступает в кровь эпизодически в виде секреторных пиков. Продолжительность такого секреторного импульса варьирует от 2 до 6 ч, амплитуда достигает 20 нг/мл. Нередко один пик включает несколько кратковременных секреторных импульсов продолжительностью 30–40 мин.

У здоровых новорожденных среднесуточная концентрация ГР повышена, снижается и достигает базального уровня, свойственного детям допубертатного возраста, к 3 мес. К этому же возрасту формируются ритмы секреции ГР (циркадианный и зависящий от сна). Количество ГР, секретируемого у здоровых детей, зависит от пола, возраста и стадии полового развития:

- 3 мес. – 10 лет – 13–20 мкг/кг/сут.;
- 11–15 лет – 32–61 мкг/кг/сут.;
- 16–18 лет – 11–24 мкг/кг/сут.

Количество секретируемого ГР снижается начиная с 20 лет на 14% в каждую декаду; минимально после 60 лет; тогда же исчезают суточные ритмы.

С биохимической точки зрения ГР представляет собой одноцепочечный белок. Существуют две формы ГР: основная – ГР22КД, состоящий из 191 аминокислотного остатка с молекулярной массой 21,5 кДа; 5–15% циркулирующего ГР представлены ГР19КД (176 аминокислотных остатков, 19 кДа). Ген, кодирующий синтез ГР (он называется GH1, или GH-N), локализован на 17q23.3. Экспрессия гена GH1 в гипофизе детерминируется специфическим транскрипционным фактором, или Pit-1, который помимо ГР контролирует экспрессию генов пролактина (ПРЛ) и тиреотропного гормона (ТТГ).

Синтез и секреция ГР регулируются двумя основными гипоталамическими гормонами:

1. **Рилизинг-гормон гормона роста** – ГР-РГ (соматотропин-рилизинг-гормон, соматолиберин) – синтезируется преимущественно в нейронах аркуатных ядер, аксоны которых заканчиваются в области срединного возвышения гипоталамуса, откуда гормон попадает в портальную систему кровообращения гипофиза. Он существует в трех молекулярных формах, состоящих из 37, 40 и 44 аминокислотных остатков. Синтетический ГР-РГ, состоящий из 29 аминокислотных остатков, полностью сохраняет биологическую актив-

ность. ГР-РГ стимулирует синтез и секрецию ГР соматотрофами и тем самым определяет преимущественно амплитуду секреторного выброса. Кроме того, ГР-РГ стимулирует пролиферацию соматотрофов. Помимо стимуляции синтеза и секреции ГР, ГР-РГ вовлечен в регуляцию сна, аппетита и оксигенации мозгового слоя почек. Показано наличие ГР-РГ и его рецепторов в яичниках, яичках, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе. ГР-РГ определяется в лимфоцитах, где он вовлечен в модуляцию иммунного ответа. Ген ГР-РГ (GHRH) локализован на 20-й хромосоме (20q11.23). Рецептор ГР-РГ расположен на мембранах клеток-мишеней и связан с Gs-белком. Вторым мессенджером для внутриклеточной передачи эффектов ГР-РГ является цАМФ. Ген рецептора ГР-РГ (GHRHR) картирован на 7p14.13.

2. **Соматостатин** (СС) (ген SST на 3q27.3) синтезируется в нейронах перивентрикулярного сплетения, паравентрикулярных, супраоптических, аркуатных и вентромедиальных ядер гипоталамуса. СС обнаружен также в эндокринных клетках различных органов (желудок, поджелудочная железа, тонкая кишка, щитовидная железа и др.) и в других отделах мозга и периферической нервной системы. Молекула СС состоит из 14 аминокислотных остатков, синтезируется и димерная форма (28 аминокислотных остатков). СС в гипофизе ингибирует секрецию, но не синтез ГР и модулирует в гипоталамусе время возникновения секреторного импульса, начало которого совпадает с прекращением его ингибирующего эффекта на соматотрофы. Кроме того, СС ингибирует секрецию ТРГ, ТРГ-зависимую секрецию ТТГ, секрецию инсулина и глюкагона. Механизм действия СС связан с воздействием на мембранные рецепторы, ассоциированные с Gi-белком, результатом чего является снижение активности аденилатциклазы. Клонировано 5 подтипов рецепторов СС. В ткани гипофиза определяются рецепторы 1-го, 2-го и 5-го подтипов. Подтипы 2 (ген SSTR2 на 17q25.1) и 5 (ген SSTR5 на 16p13.3) являются медиаторами тормозящего влияния СС на секрецию ГР.

В свою очередь секреция ГР-РГ, СС и самого ГР подчиняется следующим гормональным, метаболическим и иным влияниям:

1. **По принципу отрицательной обратной связи:** ГР стимулирует секрецию СС и ингибирует ГР-РГ.
2. Системой **нейротрансмиттеров** мозга:
 - Ацетилхолин стимулирует секрецию ГР, избирательно ингибируя соматостатинсекретирующие нейроны.
 - Активация α_2 -адренорецепторов приводит к стимуляции ГР-РГ-нейронов и подавлению СС, а активация α_1 - и β_2 -адренорецепторов – к стимуляции секреции СС. В результате активация α_2 -адренорецепторов оказывает стимулирующее, а α_1 - и β_2 -адренорецепторов – ингибирующее влияние на секрецию ГР.
 - Дофамин в первую фазу стимулирует соматостатиновые нейроны, а далее снижает соматостатиновый тонус, что приводит к повышению ГР-РГ-индуцированной секреции ГР.

- Предшественники серотонина стимулируют секрецию ГР.
- Эндогенные опиаты (эндорфины, энкефалины) стимулируют секрецию ГР.
- Данных об участии γ -аминомасляной кислоты в регуляции физиологической секреции ГР нет.
- 3. **Секретагоги** – ГР-рилизинг-пептиды, которые действуют на гипофиз и гипоталамус, стимулируя секрецию ГР и выброс ГР в ответ на стимуляцию ГР-РГ. Наиболее известны следующие пептиды: GHRP-6, гексарелин, GHRP-1, GHRP-2, G-7039, G-7502.
- 4. **Грелин** стимулирует выброс ГР, действуя независимо от рецепторов ГР-РГ. Его молекула состоит из 28 аминокислотных остатков, причем 3-й с N-конца – серин – октаноилирован. Синтезируется в аркуатных ядрах гипоталамуса, в гораздо большем количестве – в желудке, кроме того, в β -клетках поджелудочной железы, надпочечниках, молочных железах, яичниках, фаллопиевых трубах, плаценте, яичках, предстательной железе, миокарде, лимфоцитах, лимфатических узлах, селезенке, почках, печени, желчном пузыре, пищеводе, подвздошной кишке, легких, жировой ткани, мышцах, коже. Синтез грелина кодируется геном GHRL, локализованным на 3p25.3. В гипофизе экспрессируются рецепторы грелина типа Ia (ген GHSR на 3q26.31). Помимо стимуляции секреции ГР, грелин участвует в регуляции аппетита, углеводного обмена, метаболизма сердца, почек, поджелудочной железы, гонад, пролиферации клеток. Голод стимулирует, а прием пищи угнетает выделение грелина в общий кровоток. Кроме того, секреция грелина модулируется инсулином и СС.
- 5. **Тиреоидные гормоны** потенцируют синтез и секрецию ГР-РГ, ГР, влияние ГР на синтез и действие инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I).
- 6. **Глюкокортикоиды** в физиологических концентрациях усиливают, а в избыточных – тормозят синтез ГР.
- 7. **Половые гормоны:** андрогены увеличивают амплитуду секреторных выбросов ГР, а эстрогены увеличивают их частоту; прогестерон угнетает секрецию ГР.
- 8. **АКТГ, вазопрессин, α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ), холецистокинин, галанин, нейропептид Y, ВИП, интерлейкин-6** стимулируют секрецию ГР.
- 9. **Факторы роста:** фактор роста фибробластов и трансформирующие факторы роста α и β стимулируют, а эпидермальный фактор роста подавляет секрецию ГР.
- 10. **Повышение уровня глюкозы и свободных жирных кислот** в крови снижает спонтанную и стимулированную секрецию ГР, и, напротив, **гипогликемия** и некоторые **аминокислоты** (аргинин, орнитин) активируют функцию соматотрофов.

11. **Физическая нагрузка** – активный стимулятор секреции ГР, причем выраженность реакции гипофиза зависит от интенсивности физической нагрузки.
12. **Сон**. Скорость секреции ГР в фазу медленноволнового глубокого сна в 4–5 раз выше, чем в период засыпания.
13. **Циркадианный ритм**: максимальная скорость секреции ГР с 23 до 4 часов утра; минимальная – с 7 до 12 и с 20 до 23 часов.

На рисунке 1.1 и схеме 1.1 показаны взаимосвязи в системе «гипоталамус – ГР – ИФР – периферическая ткань», а на схеме 1.2 – влияние стимулирующих и ингибирующих факторов на систему регуляции роста.

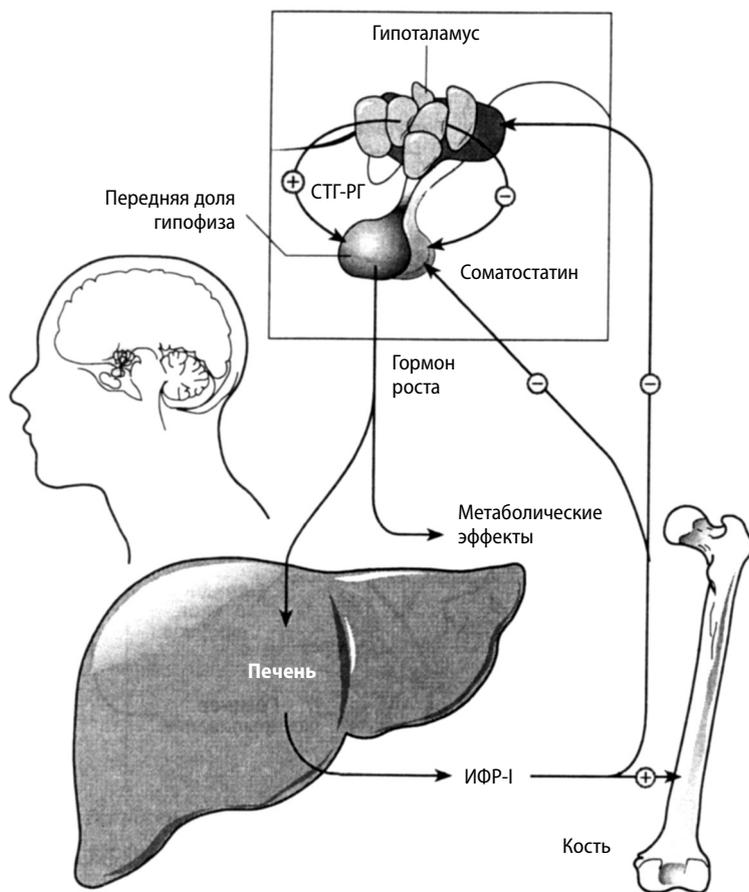


Рис. 1.1. Регуляция секреции гормона роста (Kettyl W.M., Arky R.A., 2001).

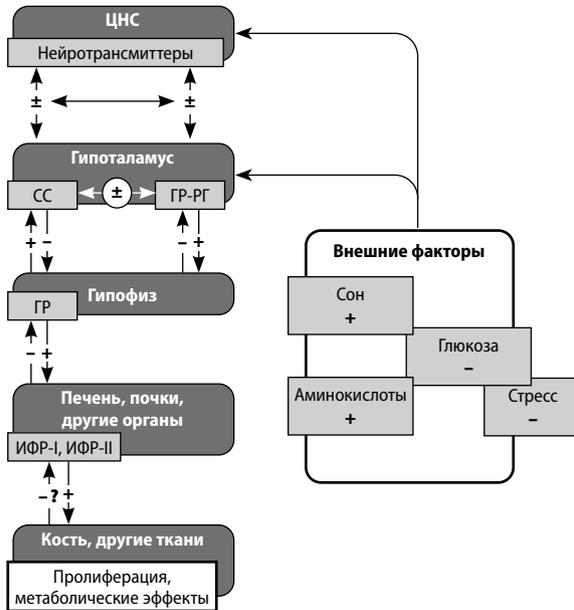


Схема 1.1. Регуляция секреции гормона роста.

Эффект ГР реализуется через специфический **рецептор** (трансмембранный белок с молекулярной массой 70 кДа, состоящий из 620 аминокислотных остатков), ген которого (GHR) локализован на 5p13.1-p12. Рецепторы к ГР выявлены в печени, жировой ткани, яичках, желтом теле, скелетных мышцах, хрящевой ткани, мозге, легких, поджелудочной железе, кишечнике, сердце, почках, лимфоцитах и тимоцитах. Две молекулы внеклеточного рецепторного домена комплексируются с одной молекулой гормона. Сначала гормон связывается с высокоаффинным местом, и только после того, как это связывающее место будет занято, наступает комплексообразование молекулы гормона со вторым связывающим местом. Таким образом, для проявления полной биологической активности гормона требуется димеризация двух рецепторов, после чего рецептор активируется, и его внутриклеточный домен фосфорилирует сам рецептор и основной белок-мишень – янус-киназу (JAK-2). Дальнейшая передача сигнала идет несколькими путями – через белки STAT JAK-2 активирует транскрипцию ряда генов, через белок IRS (субстрат инсулинового рецептора) осуществляется влияние на транспорт глюкозы в клетки. JAK-2 может также непосредственно активировать другие рецепторы, например рецептор эпидермального фактора роста, чем, видимо, объясняется митогенное действие ГР. Несмотря на интенсивные исследования, имеются скудные данные о вторичных мессенджерах ГР, которые

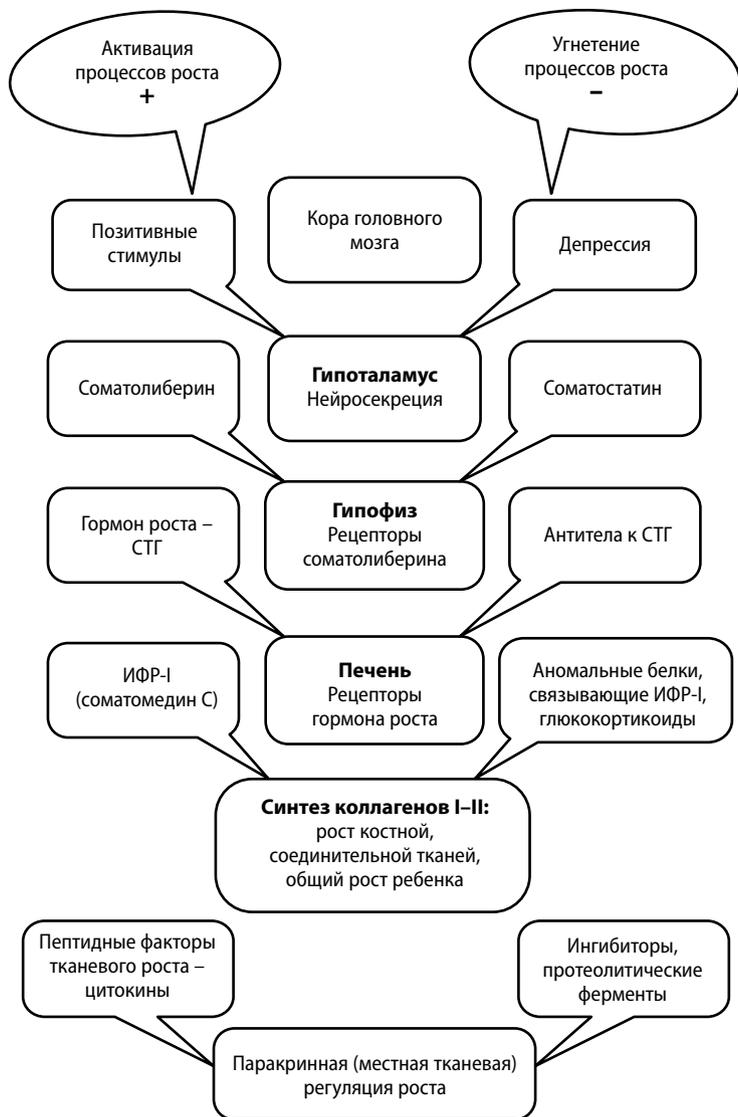


Схема 1.2. Нейроэндокринная регуляция роста (Вельтицев Ю.Е., 2000).

участвуют в трансдукции гормонального сигнала. Считается, что связывание ГР с рецептором сопровождается активированием протеинкиназы С, фосфолипазы С и повышением уровня диацилглицерина и инозитолтрифосфата.

апатитов), образование органического матрикса (активируя синтез остеобластами костного коллагена I типа) и резорбцию кости. Витамин D и его активные метаболиты оказывают влияние на иммунитет, повышая число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, но снижают количество активированных В-лимфоцитов.

Кальцитонин относят к типичным гормонам APUD-системы. Кальцитонин секретируется парафолликулярными (С-клетками) щитовидной железы, а у детей и клетками, находящимися в вилочковой и околощитовидных железах. Кальцитонин является главным физиологическим антагонистом ПТГ, тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов, стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной матрицы, а также тормозит канальцевую реабсорбцию кальция в почках и всасывание кальция в кишечнике.

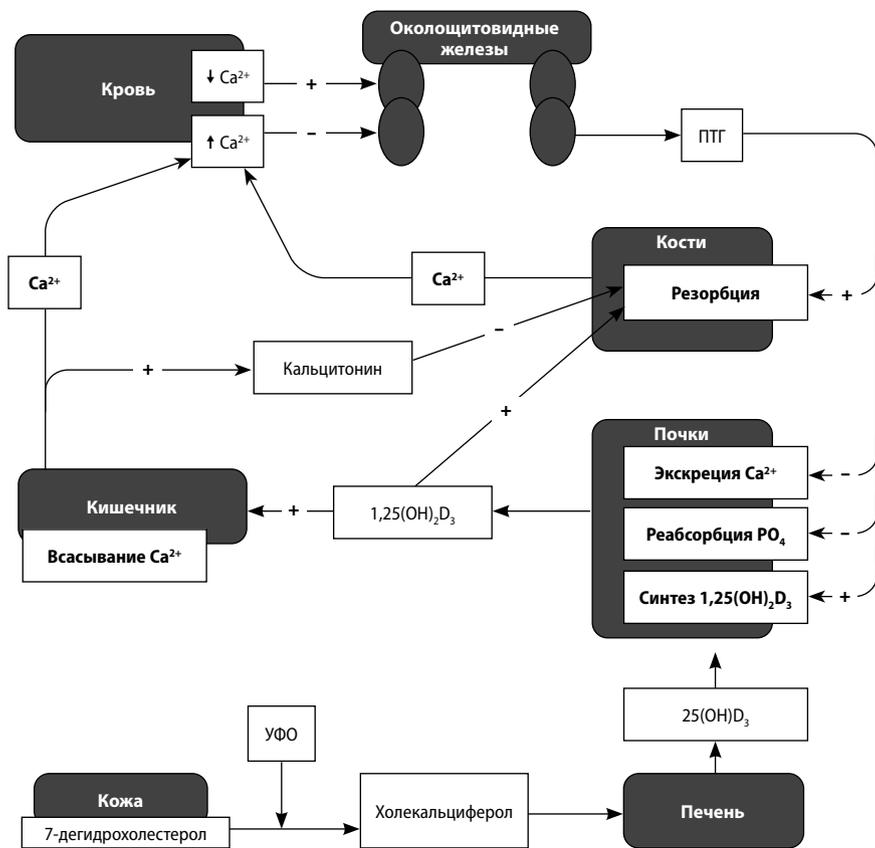


Схема 2.1. Гормональная регуляция обмена кальция.

Таблица 2.1

**Уровни кальция, фосфатов и активность щелочной фосфатазы
в плазме крови (ионно-селективный электрод) (Тиц Н.У., 1997)**

Возраст	Кальций, ммоль/л		Фосфат неорганический, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, ЕД/л
	общий кальций (пределы)	ионизированный кальций (пределы)		
Пуповинная кровь	2,05–2,80	1,30–1,60	1,20–2,26	36–107
Недоношенные новорожденные	1,55–2,75		1,74–3,52	
Доношенные новорожденные:				
1 ч	2,05–2,80	1,21–1,46	1,45–2,91	71–213
24 ч	1,75–3,00	1,10–1,36		
5 дней	2,25–2,73	1,22–1,48		
10 дней – 2 года	2,25–2,75	1,16–1,22	1,45–2,16	71–142
2–12 лет	2,20–2,70	1,12–1,23	1,45–1,78	107–213
12–18 лет	2,10–2,55	1,20–1,38	1,45–1,78	<500
Взрослые	2,15–2,50	1,15–1,27	0,87–1,45	30–92

Максимальные уровни общего кальция в крови отмечены в 20 ч, минимальные – в 2–4 ч (разница около 7%). Ложная гиперкальциемия возможна вследствие венозного стаза при взятии крови, поэтому кровь следует брать при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение 1–2 мин. Соли кальция осаждаются на стекле, в связи с чем при длительном хранении образцов крови возможна ложная гипокальциемия.

Максимальные уровни фосфата в крови – в 10–11 ч, минимальные – в 20 ч. Имеются сезонные колебания с повышенным уровнем фосфата в мае-июне и низким зимой. У недоношенных детей уровень щелочной фосфатазы в крови в 1,5–2 раза выше, чем у доношенных новорожденных.

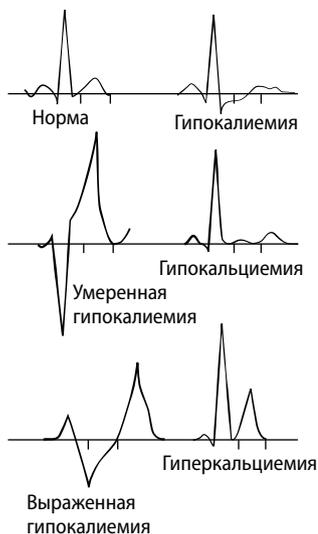


Рис. 2.2. ЭКГ-признаки электролитных нарушений.

Примечание. Для гипокалиемии характерно удлинение интервала QT и фрагмента ST, кроме того, можно выявить изменения зубца T в виде пика или инверсии. Для гиперкальциемии типично укорочение ST.

Таблица 2.2

Экскреция кальция и фосфатов с мочой (атомно-абсорбционная спектрофотометрия) (Тиц Н.У., 1997)

Потребление кальция с пищей	Кальций, ммоль/сут.		
	возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	взрослые
У детей и младенцев	до 0,15 ммоль/кг/сут. (6,0 мг/кг/сут.)		
При среднем потреблении кальция 800 мг/сут. (20 ммоль/сут.)	0,5–2,5	0,5–3,8	2,50–7,50
При потреблении кальция менее 800 мг/сут. (20 ммоль/сут.)	–	–	1,25–3,75
При отсутствии кальция в диете	–	–	0,13–1,00
Потребление фосфата с пищей	Фосфат, ммоль/сут.		
	возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	взрослые
При диете без ограничений (0,4–1,3 г/сут.)	1–13	12,9–42	19–58

неспецифическим показателем, отражающим концентрацию ионизированного кальция в крови, является ЭКГ (рис. 2.2).

2.2.2. Исследование кальцийрегулирующих гормонов в крови (табл. 2.3)**2.2.3. Функциональные пробы для исследования обмена кальция**

Функциональные пробы при изучении фосфорно-кальциевого обмена применяют для диагностики легких форм гипо- и гиперпаратиреоза, дифференциальной диагностики гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза.

Определение канальцевой реабсорбции фосфатов

Обследуемый в течение 5 дней получает диету с нормальным содержанием кальция и фосфатов и достаточным количеством воды. Собирают мочу за

Таблица 2.3

Содержание кальцийрегулирующих гормонов в крови (РИА) (Тиц Н.У., 1997)

Гормон	Пуповинная кровь	Возраст		
		1–7 дней	1–16 лет	взрослые
Кальцитонин, пг/мл	25–150	70–348	<70	<150
ПТГ, нг/л	<3		9–52	10–65
25(ОН)D ₃ , нг/мл		14–60		
25(ОН)D ₃ , нмоль/л		35–150		
1,25 (ОН) ₂ D ₃ , пг/мл		16–65		
1,25 (ОН) ₂ D ₃ , пмоль/л		38–169		

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ

3.1. Гормональная регуляция обмена глюкозы

Гомеостаз глюкозы контролируют несколько гормональных систем. С одной стороны, это инсулин – основной гормон инкреторного аппарата поджелудочной железы, способствующий снижению уровня глюкозы в крови за счет усиления поглощения ее клетками, с другой – система контринсулярных (адреналин, соматостатин) и контррегуляторных (глюкагон, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные и др.) гормонов, способствующих повышению концентрации глюкозы в крови.

Инсулин – это полипептид, состоящий из двух цепей (α -цепь содержит 21 аминокислотный остаток, β -цепь – 30), соединенных двумя дисульфидными мостиками. Ген инсулина (INS) картирован на коротком плече 11-й хромосомы (11p15.5). Гормон синтезируется в β -клетках поджелудочной железы первоначально в виде препроинсулина, который в аппарате Гольджи превращается в проинсулин. В секреторных гранулах при участии протеолитических ферментов молекула проинсулина расщепляется на инсулин и С-пептид, накапливающиеся в гранулах в эквимолярных количествах. По мере созревания гранул в β -клетках в присутствии ионов цинка происходит кристаллизация инсулина (образование димера, затем гексамера) и уменьшается концентрация проинсулина. Секреция инсулина осуществляется путем экзоцитоза, причем в кровоток попадают три основных продукта: инсулин, С-пептид, не обладающий сахароснижающим эффектом, и проинсулин, активность которого составляет примерно 10% активности инсулина.

Функция инсулина заключается в поддержании энергетического гомеостаза – обмена углеводов, аминокислот, кетоновых тел, свободных жирных кислот (СЖК), а также электролитов. Эффект инсулина опосредован инсулиновым рецептором, синтез которого определяет ген INSR, расположенный на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2). Благодаря неравномерному распределению рецепторов (в адипоцитах – около 50 000, в гепатоцитах – до 250 000, в эритроцитах и моноцитах 10 000–20 000 на клетку) эффект инсулина в различных тканях неодинаков.

Основной механизм действия инсулина в жировой и мышечной ткани заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану. Скорость поступления глюкозы в клетки под влиянием инсулина возрастает в 20–40 раз за счет 5–10-кратного увеличения белков – транспортеров глюкозы (Glut4) в мембране при одновременном уменьшении их содержания в цитоплазме клетки. Инсулин способствует не только поступлению, но и окислению глюкозы в клетках печени и других тканей (стимулирует гликолиз). В мышечной ткани и печени регулирует накопление гликогена и тормозит гликогенолиз, а в жировой ткани и печени ускоряет синтез липидов и блокирует липолиз и кетогенез. Важный эффект инсулина – анаболический. Инсулин стимулирует транспорт аминокислот через клеточную мембрану, синтез белка и тормозит глюконеогенез. В целом под влиянием инсулина снижается уровень глюкозы, СЖК, аминокислот, кетоновых тел в крови и ускоряется рост тканей, особенно жировой. Деградация инсулина происходит в печени и почках.

Регуляция секреции инсулина происходит на нескольких уровнях. Базальная (вне еды) секреция инсулина контролируется преимущественно на уровне гипоталамуса. После еды мощным стимулятором секреции инсулина являются поступающие в кровь воротной вены глюкоза, некоторые аминокислоты, особенно аргинин и лейцин, СЖК и кетоновые тела. Кроме того, на секрецию инсулина влияют гормоны ЖКТ (гастрин, секретин, панкреозимин, желудочный ингибиторный пептид и др.), и, таким образом, выброс инсулина после приема глюкозы внутрь значительно выше, чем при внутривенном введении. Существенное влияние на секрецию инсулина оказывают другие гормоны: глюкагон, соматостатин, адреналин (прямо), СТГ, глюкокортикоиды, тиреоидные, плацентарный лактоген, эстрогены, прогестерон, паратгормон (опосредованно, через изменение уровня глюкозы в крови).

Второй гормон островков поджелудочной железы **глюкагон** (ген GCG, 2q24.2) синтезируется в α -клетках. Представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков, не обладающий видовой специфичностью. Основные эффекты глюкагона реализуются в печени и заключаются в освобождении глюкозы из депо – стимуляции гликогенолиза, глюконеогенеза, кетогенеза и торможении утилизации глюкозы и синтеза гликогена. Суммарный эффект глюкагона сводится к увеличению продукции эндогенной глюкозы и поступлению ее из печени в кровь. Таким образом, в период голодания или ограничения приема углеводов уровень глюкагона в крови возрастает, поддерживая нормогликемию. Регуляция секреции глюкагона, как и инсулина, осуществляется преимущественно глюкозой: гипергликемия тормозит, а гипогликемия стимулирует биосинтез и секрецию глюкагона. Некоторые гормоны ЖКТ (гастрин, нейротензин, вещество P, бомбезин, холецистокинин, желудочно-интестинальный пептид, ВИП) усиливают секрецию глюкагона; секретин – угнетает.

В δ -клетках островкового аппарата поджелудочной железы синтезируется **соматостатин** (ген SST, 3q27.3), оказывающий паракринный эффект на α - и β -клетки, угнетая секрецию и инсулина, и глюкагона. Соматостатин оказывается фактором, обеспечивающим синхронное выделение основных гормонов в ответ на внешние стимулы, прежде всего гипо- и гипергликемию.

В островках Лангерганса имеются и другие виды клеток, в которых образуются гастрин (γ -клетки), ВИП, тиролиберин, СТГ-РГ.

Кортизол, адреналин, СТГ, тиреоидные гормоны способствуют повышению концентрации глюкозы в крови прежде всего за счет активации глюконеогенеза в печени. Кроме того, кортизол тормозит поглощение глюкозы тканями. В результате опосредованно повышается секреция инсулина.

Таким образом, в гуморальной регуляции гомеостаза глюкозы принимает участие множество гормонов, причем если инсулин способствует снижению ее уровня в крови, то остальные – повышению, в результате чего концентрация глюкозы в сыворотке крови поддерживается в сравнительно узких пределах, несмотря на длительное воздействие таких факторов, как голодание, переизбыток, стресс и др.

3.2. Диагностика нарушения гомеостаза глюкозы

Исследование инкреторной функции поджелудочной железы включает ряд последовательно применяемых проб:

1. Определение глюкозы в крови натощак, после еды и экскреции ее с мочой.
2. Определение динамики глюкозы в крови после стандартной нагрузки глюкозой (в ходе перорального глюкозотолерантного теста) и проведение других функциональных проб.
3. Определение концентрации инсулина, С-пептида, глюкагона в крови натощак и в ходе перорального глюкозотолерантного теста.
4. Определение концентрации в крови и моче биохимических параметров, уровень которых частично контролируется инсулином: гликозилированный гемоглобин, холестерин, липиды, ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты (кетоновые тела), лактат, показатели кислотно-основного состояния и др.
5. При регистрации стойкой гипогликемии показана визуализация поджелудочной железы (УЗИ, КТ, ангиография, позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ) и иногда диагностическая лапароскопия.
6. Антитела к антигенам β -клеток.
7. Молекулярно-генетическая диагностика.

3.2.1. Определение концентрации глюкозы в биологических жидкостях

Для установления факта нарушения концентрации глюкозы в крови достаточно исследовать ее уровень натощак после 9–10-часового голодания. Следует помнить, что более длительное (у взрослых свыше 16 ч) голодание

Таблица 3.1

Уровни глюкозы в крови и моче у здоровых детей (Тиц Н.У., 1997)

Показатель	Уровни в крови (ммоль/л) в зависимости от возраста			
	новорожденные	дети 1–12 лет	взрослые	
Глюкоза сыворотки крови натощак, глюкозооксидазный метод	Пуповинная кровь	2,5–5,3	3,3–5,6	4,1–5,9
	Недоношенные в 1-е сутки	1,7–3,3		
	Доношенные новорожденные в 1-е сутки	2,2–3,3		
	Новорожденные старше 1 сут.	2,8–4,4		
Глюкоза сыворотки крови через 2 ч после еды, глюкозооксидазный метод			<6,66	
Глюкоза в цельной крови натощак, глюкозооксидазный метод			3,5–5,3	
Глюкоза в цельной крови через 2 ч после еды, глюкозооксидазный метод			<7,8	
Диагностические полоски (One Touch, Accu-check), капиллярная кровь, натощак			3,3–7,2	
Глюкоза в суточной моче			0,1–0,8 ммоль/л <2,8 ммоль/сут.	

приводит к повышению глюкозы в крови за счет усиления образования эндогенной глюкозы. Одновременно целесообразно определить уровень глюкозы в суточной моче (табл. 3.1).

3.2.2. Функциональные тесты для исследования гомеостаза глюкозы**Пероральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ)**

Тест позволяет исследовать реакцию β -клеток на стимуляцию глюкозой. До пробы в течение 3 дней больной получает обычное питание без ограничения углеводов. ОГТТ проводят после ночного (от 6 до 10–12 ч) голодания. Согласно рекомендации Комитета экспертов (ISPAD, 2009), уровень глюкозы определяют натощак и через 2 ч после приема глюкозы внутрь в дозе 1,75 г/кг массы тела (не более 75 г) (табл. 3.2). Пробу не проводят больным с диагностированным ранее СД.

Таблица 3.2

Нормальные показатели ОГТТ (Американская диабетическая ассоциация, 2009)

	Концентрация глюкозы в плазме (сыворотке) крови, ммоль/л
Натощак	3,9–5,8
Через 2 ч после ОГТТ	3,9–6,7

Таблица 3.3

Уровни инсулина в крови после нагрузки глюкозой (Тиц Н.У., 1986)

Время после нагрузки глюкозой	Инсулин, мМЕ/л
Натощак	6–24
30 мин	25–231
60 мин	18–276
120 мин	16–166
180 мин	4–38

Тест стимуляции инсулина глюкозой

Тест позволяет определить способность β -клеток секретировать инсулин. Уровень инсулина в крови определяют натощак и через 30, 60, 120 и 180 мин после стандартной нагрузки глюкозой (см. выше). Изменения уровня инсулина у здоровых людей приведены в таблице 3.3.

Определение антител к антигенам β -клеток поджелудочной железы

Данное исследование не имеет значения для диагностики СД, однако имеет прогностическое значение и в ряде случаев позволяет определить тип диабета. Показано, что отсутствие любых типов аутоантител означает отсутствие риска заболеть СД 1-го типа в течение 5 лет. Риск составляет 20% при обнаружении одного вида антител, 44% – если присутствуют два любых вида аутоантител, и 85–90% – при обнаружении трех видов аутоантител (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Аутоантитела* к антигенам β -клеток (Эйдельман С., 1999; с изменениями)

Тип аутоантител	Частота выявления СД 1-го типа в доклиническом периоде, %	Период от обнаружения антител до клинических проявлений диабета, годы
ICA – аутоантитела к антигенам островковых клеток	60–80	12
кф-ICA – комплементфиксирующие аутоантитела к антигенам островковых клеток	10–20	8
IA – аутоантитела к инсулину	30–60	8
GAD-65 – аутоантитела к изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 65 кДа	80–95	15
GAD-67 – аутоантитела к изоформе глутаматдекарбоксилазы с мол. массой 67 кДа	60–80	10
IA-2A – аутоантитела к тирозинфосфатазе	50–70	10–12

* Сравнительная прогностическая ценность аутоантител и их комбинаций: ICA + GAD-65 > ICA + IA-2A > GAD-65 + IA-2A > ICA + GAD-65 + IA-2A > ICA.

Таблица 8.18

**Лабораторная диагностика основных форм ППР
по гетеросексуальному типу у девочек**

Методы исследования	ВГКН	Андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника	Андрогенпродуцирующая опухоль яичника
«Костный» возраст	Значительно ускорен		
Уровень 17-ОН-прогестерона в крови	↑↑	Норма/умеренно ↑	Норма/умеренно ↑
Уровень тестостерона в крови	↑	↑	↑↑
Уровни ДЭАС, андростендиона в крови	↑↑	↑↑	↑
Уровни ЛГ, ФСГ в крови	↓	↓	↓
Визуализация надпочечников	Может выявляться двусторонняя гиперплазия	Опухоль	Норма
Визуализация матки, яичников	Норма	Норма	Опухоль

Серым закрашены диагностически значимые изменения.

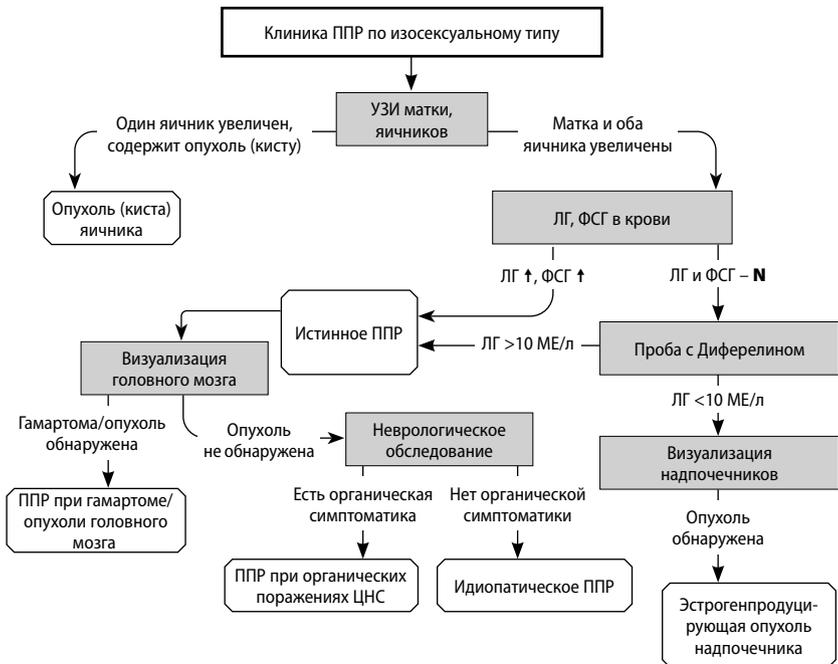


Схема 8.4. Алгоритм дифференциальной диагностики при ППР по изосексуальному типу у девочек.



Схема 8.5. Алгоритм дифференциальной диагностики при ППР по гетеросексуальному типу у девочек.

Таблица 8.19

Медикаментозная терапия истинного ППР

Препараты и дозы	Протокол наблюдения	Длительность лечения
Трипторелин (Диферелин 3,75; Декапептил депо 3,75) или лейпрорелин (Люкрин 3,75). Расчетная доза 50–100 мкг/кг внутримышечно 1 раз в 4 нед. Практически детям с массой тела более 15 кг вводят 3,75 мг (1 флакон), с массой тела менее 15 кг – 1,875 мг (0,5 флакона). В случае сохранения патологических результатов теста с Диферелином через 6 мес. после начала терапии возможно удвоение дозы или сокращение интервала между инъекциями	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие прогрессирования или регресс вторичных половых признаков (1 раз в 6 мес.) Снижение скорости роста до возрастной нормы (1 раз в 6 мес.) Стабилизация темпов околнения: $\frac{\Delta_{\text{«костного» возраста}}}{\Delta_{\text{хронологического возраста}}} \leq 1$ (1 раз в год, при прогрессировании ППР – 1 раз в 6 мес.) Нормализация уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола в случае исходного их повышения (1 раз в 6 мес. за 1–3 дня перед очередной инъекцией) При проведении теста с Диферелином за 1–3 дня перед очередной инъекцией подъем ЛГ <4 МЕ/л (через 6 мес. после начала терапии или при прогрессировании ППР) УЗИ внутренних гениталий (1 раз в 6 мес.) 	<p>Не существует четких критериев, определяющих сроки отмены терапии. Каждый случай рассматривается индивидуально с учетом:</p> <ul style="list-style-type: none"> достижения пубертатного возраста достижения «костного» возраста 12–13 лет для девочек, 14 лет для мальчиков снижения скорости роста менее чем до 2SD для данного «костного» возраста достижения роста, соответствующего «костному» возрасту психологической готовности ребенка и родителей

Лечение пациенток с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта недостаточно разработано. Проводятся научные и клинические исследования по применению ингибиторов ароматазы III поколения (анастрозол [Аримидекс] 0,5–1 мг/сут. или летрозол 2,5 мг/сут.) или антиэстрогенов (тамоксифен 10–30 мг/сут.). Пункция или резекция кист показана в исключительных случаях.

8.5.2. Синдром гиперандрогении

Синдром гиперандрогении (СГА) – симптомокомплекс, развивающийся в женском организме вследствие избытка андрогенов или усиления их эффектов в тканях-мишенях.

Популяционная частота СГА составляет 10–15%, у детей и подростков 4–7%.

Существует несколько вариантов классификации СГА. Нам наиболее целесообразной с точки зрения диагностических целей кажется этиопатогенетическая классификация, представленная в таблице 8.20.

Клиническая картина

Возможные клинические проявления СГА:

- Гиперандрогенная дермопатия (гирсутизм, жирная себорея, вульгарные угри, алопеция).
- Маскулинизация телосложения.
- Вирилизация наружных гениталий (II–V степени возможны лишь в случае гиперандрогении, начавшейся внутриутробно; I степень встречается и при постнатальной гиперандрогении).
- Ларингомегалия и барифония (снижение тембра голоса).
- Ускорение роста и темпов окостенения (встречается при гиперандрогении, начавшейся в детском возрасте).
- Преждевременное адренархе (встречается при гиперандрогении, начавшейся в детском возрасте).
- Запоздалое, недостаточное или обратное развитие молочных желез.
- Нарушение менструального цикла по типу олигоопсоменореи (в тяжелых случаях – аменорея), возможны дисфункциональные кровотечения.
- Бесплодие.

Наиболее ранним и постоянным признаком СГА является *гирсутизм* – избыточный рост терминальных (стержневых) волос в андрогензависимых зонах кожи, не соответствующий полу и/или возрасту. К андрогензависимым зонам кожи относятся: верхняя губа, подбородок, грудь, спина, поясница, верхняя половина живота, нижняя половина живота, плечи, бедра. В тех случаях, когда имеется избыточное развитие пушковых волос, если поражаются преимущественно индифферентные зоны, или оволосение носит

Классификация СГА

Тип СГА	Нозологические формы
1. СГА адреналового генеза	А. Дексаметазонподавляемая: <ul style="list-style-type: none"> • неклассическая форма ВГКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы • СГА при гиперпролактинемии, акромегалии Б. Дексаметазонрезистентная: <ul style="list-style-type: none"> • андрогенпродуцирующая опухоль надпочечника (андростерома) • синдром Иценко–Кушинга • резистентность к кортизолу
2. СГА овариального генеза	<ul style="list-style-type: none"> • Идиопатический СПКЯ (синдром Штейна–Левенталя)* • Андрогенпродуцирующая опухоль яичника (арренобластома, текома)
3. СГА смешанного (овариально-адреналового) генеза	<ul style="list-style-type: none"> • Неклассическая форма ВГКН вследствие недостаточности 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы • Вторичный поликистоз яичников при адреналовой гиперандрогении (явная и неклассическая формы ВГКН, андростерома, синдром Иценко–Кушинга, гиперпролактинемия)
4. Транспортный СГА (дефицит ГСПГ)	<ul style="list-style-type: none"> • СГА при гипотиреозе • Идиопатический
5. Периферический (тканевой) СГА	<ul style="list-style-type: none"> • Идиопатический гирсутизм
6. Экзогенный (иатрогенный) СГА	Использование лекарственных средств, обладающих андрогенной активностью (андрогены, анаболические стероиды, даназол, некоторые прогестины и комбинированные препараты, их содержащие)

* Согласно современным данным, генетический дефект при этом заболевании вызывает избыточное фосфорилирование серина в молекуле фермента 17 α -гидроксилазы, что приводит к повышению ее 17,20-лиазной активности, т.е. усилению превращения 17-оксипрогестерона в A_4 в яичниках и 17-оксипрегненолона в ДЭА в надпочечниках. Таким образом, идиопатический СПКЯ оказывается скорее смешанной формой СГА. Надо отметить, что тот же дефект фосфорилирования β -субъединицы инсулинового рецептора приводит к снижению чувствительности к инсулину у части больных.

асимметричный характер, говорят о *гипертрихозе*. Гипертрихоз не относится к клиническим признакам СГА.

Наиболее объективным способом оценки степени тяжести гирсутизма является полуколичественный метод с использованием шкалы D.Ferriman и J.Gallway (1961). Шкала Ферримена–Голлвея представлена в таблице 8.21.

Сумма баллов, соответствующих выраженности оволосения в 9 андрогензависимых зонах, называется «*гормональным*» *числом*. Его значение определяет степень тяжести гирсутизма (табл. 8.22).

СГА, обусловленный различными причинами, может иметь некоторые характерные особенности течения, которые представлены в таблице 8.23.

НАРУШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

9.1. Регуляция секреции пролактина

Пролактин (ПРЛ) (другие названия: лактотропный гормон, лютеотропный гормон) – одноцепочечный полипептид, состоящий из 199 аминокислотных остатков и имеющий три дисульфидных мостика. По строению молекула ПРЛ сходна с гормоном роста и плацентарным лактогеном.

Основным местом синтеза ПРЛ являются лактотрофы, которые локализованы преимущественно в заднебоковых отделах передней доли гипофиза. В норме на долю лактотрофов приходится 10–25% клеток гипофиза, а во время беременности их число достигает 70%. Кроме того, в гипофизе существуют клетки, способные синтезировать и гормон роста, и пролактин, – соматомаммотрофы. Также в синтезе ПРЛ участвуют другие органы и ткани, например плацента, миоэпифиз, молочная железа, ЦНС, тимус, селезенка, лимфоциты, предстательная железа. Значение внегипофизарной секреции ПРЛ окончательно не установлено. Считается, что она может служить главным образом тканеспецифическим паракринным и аутокринным целям. Ген, кодирующий синтез гормона (PRL), картирован на 6-й хромосоме (6p22.3). Экспрессию гена пролактина стимулирует специфический для гипофиза транскрипционный фактор POU1F1 (Pit-1) (3p11.2).

В крови циркулируют 3 изоформы. Основная, мономерная форма с молекулярной массой 23 кДа составляет 85% общего содержания ПРЛ; димерная форма с молекулярной массой 48–56 кДа (big-пролактин) – 10–15% и полимерная форма с молекулярной массой 150 кДа (big-big-пролактин или макропролактин) присутствует в небольшом переменном количестве. ПРЛ обнаруживают не только в крови, но и в цереброспинальной, фолликулярной жидкости, эякуляте, причем концентрация гормона в биологических жидкостях обычно выше, чем в крови.

Рецепторы ПРЛ обнаружены в молочных железах, сердце, легких, тимусе, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, коре надпочечников, матке, яичниках, яичках, предстательной железе, мышцах скелета, коже, а также в некоторых отделах ЦНС. Ген, кодирующий синтез рецептора пролактина (PRLR), локализован на 5p13.2. Среди многочисленных функций ПРЛ

наиболее изучены регуляция лактации и репродуктивной системы. У женщин физиологические концентрации ПРЛ способствуют усилению биосинтеза прогестерона и торможению его деградации, однако высокие дозы вызывают парадоксальный эффект, подавляя синтез прогестерона и эстрогенов, снижают частоту и амплитуду секреторных выбросов ЛГ путем подавления импульсной секреции гонадолиберина. При беременности высокая концентрация ПРЛ в крови стимулирует рост стромы молочных желез и подготовку к лактации. В послеродовом периоде ПРЛ необходим для инициации и поддержания секреции молока, регуляции его биохимического состава; играет важную роль в материнском поведении. В мужском организме ПРЛ способствует увеличению числа рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига, повышая тем самым их чувствительность к гонадотропинам и синтез андрогенов, стимулирует стероидогенез в семенниках и чувствительность андрогензависимых тканей к тестостерону. Кроме того, и в мужском и в женском организме ПРЛ усиливает секрецию андрогенов корой надпочечников и чувствительность тканей к ним, стимулирует липогенез, ангиогенез, секреторную функцию предстательной, сальных и потовых желез, регулирует функцию иммунной системы и водно-солевой баланс. ПРЛ обнаружен в ЦНС, однако здесь его значение до конца не изучено. Нет доказательств того, что он играет роль нейромедиатора или цитокина в ЦНС. Предполагается, что в головном мозге он выполняет множество функций: обеспечивает постоянство состава ликвора, оказывает митогенное действие на астроциты, контролирует выработку либеринов и статинов, участвует в регуляции смены сна и бодрствования, в модификации пищевого поведения.

Период полураспада ПРЛ составляет 20–30 мин.

Регуляция секреции ПРЛ. Считается, что лактотрофы имеют самопроизвольную высокую секреторную активность. Поэтому для нормальной секреции ПРЛ необходимо контролирующее влияние гипоталамуса. Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, условно можно разделить на две группы: ингибиторы и стимуляторы (схема 9.1). Основным физиологическим ингибитором синтеза и секреции ПРЛ является дофамин. Он синтезируется дофаминергическими нейронами, локализованными в перивентрикулярных и аркуатных ядрах гипоталамуса, и транспортируется в гипофиз по сосудам гипоталамо-гипофизарной портальной системы и срединного возвышения. На лактотрофах гипофиза присутствуют дофаминергические рецепторы 2-го типа (D_2 -рецепторы). Ген, кодирующий синтез данного рецептора (DRD2), локализован на 11q23.2. В свою очередь, секреция дофамина регулируется изменением уровня ПРЛ по принципу обратной связи. Повышение уровня ПРЛ вызывает увеличение синтеза гипоталамического дофамина и концентрации дофамина в гипоталамо-гипофизарной портальной системе. Многие биологически активные вещества участвуют в регуляции секреции ПРЛ опосредованно, модулируя активность тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов гипоталамуса (ТИДА). Так, серотонин, норадрена-

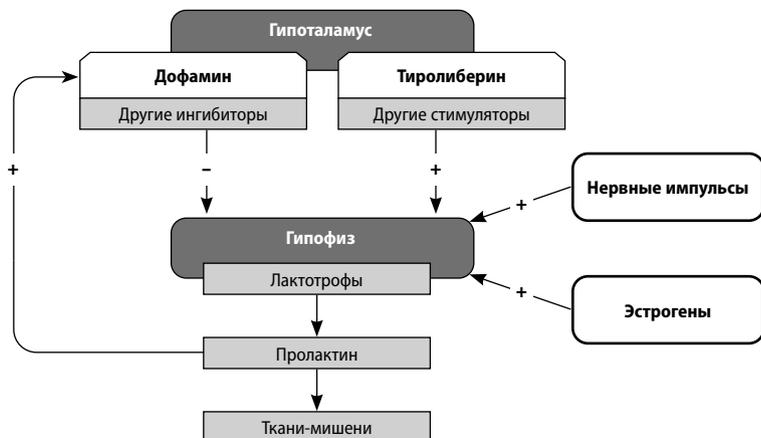


Схема 9.1. Регуляция секреции пролактина.

лин, гистамин, эндогенные опиаты, холецистокинин, эстрогены тормозят выработку дофамина и, следовательно, стимулируют секрецию ПРЛ. Напротив, ацетилхолин, кальцитонин, нейропептид Y, бомбезин, гастрин-релизинг-пептид, предсердный натрийуретический пептид активируют ТИДА и, таким образом, подавляют секрецию ПРЛ. γ -аминомасляная кислота и соматостатин тормозят секрецию ПРЛ, непосредственно воздействуя на лактотрофы гипофиза, причем эстрогены снижают чувствительность лактотрофов к соматостатину.

Основным стимулятором секреции ПРЛ считается тиролиберин. Он действует на лактотрофы двухфазно: быстрая стимуляция в течение 30 с, затем длительная стимуляция с более низкой амплитудой. Секрецию ПРЛ на уровне гипофиза стимулируют также вазопрессин (через V_1 -рецепторы), ВИП гипоталамуса (через специфические VIP-рецепторы), окситоцин. В 1998 г. был описан новый пролактин-релизинг-пептид (ПРП), или пролактолиберин, вырабатываемый в гипоталамусе. На лактотрофах имеются рецепторы к ПРП. Нейротензин оказывает гипоталамическое ингибирующее (через активацию ТИДА) и гипофизарное стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. На лактотрофы оказывают влияние также стимулирующие и ингибирующие секрецию ПРЛ биологически активные вещества, синтезируемые соседними клетками (паракринная регуляция) и самими лактотрофами (аутокринная регуляция).

Секреция ПРЛ может возрастать при некоторых физиологических состояниях: прием пищи, физическая нагрузка, коитус, беременность и послеродовой период, стресс. Существенный фактор стимуляции секреции ПРЛ – раздражение соска, именно это является причиной гиперпролактинемии в период лактации.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1

Оценка физического развития мальчиков (Sempé M. et al., 1997)

Возраст		Длина тела, см		Рост сидя, см		Масса тела, кг		Индекс массы тела (масса/рост в (м ²))			Скорость роста, см/год	
годы	мес.	M	SD	M	SD	M	SD	центили			M	SD
								3	50	97		
0	Рожд.	50,0	2,0	33,0	0,9	3,39	0,33	12,35	13,56	15,00		
	1	53,2	2,0	34,8	0,9	3,96	0,38	12,72	14,65	17,14		
	2	56,7	2,1	36,9	0,9	4,90	0,43	13,11	15,09	17,64	40,8	2,30
	3	59,9	2,2	38,9	0,9	5,75	0,49	13,47	15,51	18,13		
	4	62,5	2,2	40,5	1,0	6,48	0,53	13,87	15,91	18,59		
	5	64,7	2,2	41,9	1,0	7,10	0,57	14,14	16,27	19,01		
	6	66,9	2,3	42,8	1,0	7,58	0,62	14,42	16,59	19,38	18,00	2,43
	7	68,0	2,3	43,7	1,0	8,08	0,67	14,66	16,87	19,70		
	8	69,5	2,3	44,5	1,1	8,50	0,72	14,87	17,10	19,96		
	9	70,8	2,3	45,2	1,1	8,88	0,75	15,02	17,28	20,16		
	10	72,0	2,3	45,8	1,1	9,20	0,78	15,15	17,42	20,32		
11	73,2	2,4	46,4	1,2	9,52	0,82	15,23	17,51	20,41			
1	0	74,3	2,4	46,9	1,2	9,81	0,86	15,31	17,59	20,48	13,36	2,24
	1	75,4	2,4	47,4	1,2	10,08	0,89	15,30	17,57	20,45		
	2	76,5	2,5	47,9	1,2	10,33	0,89	15,29	17,55	20,42		
	3	77,8	2,6	48,4	1,2	10,55	0,90	15,28	17,54	20,40		
	4	78,6	2,6	48,9	1,2	10,75	0,91	15,23	17,47	20,30		
	5	79,6	2,7	49,3	1,2	10,95	0,92	15,17	17,40	20,20		
	6	80,5	2,7	49,7	1,2	11,14	0,92	15,12	17,33	20,11	9,90	1,81
	7	81,4	2,8	50,1	1,2	11,31	0,93	15,04	17,22	19,97		
	8	82,3	2,8	50,5	1,2	11,48	0,93	14,96	17,12	19,84		
	9	83,2	2,9	50,9	1,2	11,65	0,93	14,88	17,02	19,70		
	10	84,0	2,9	51,3	1,2	11,82	0,93	14,79	16,91	19,56		
11	84,8	2,9	51,7	1,2	12,00	0,93	14,71	16,81	19,42			

Возраст		Длина тела, см		Рост сидя, см		Масса тела, кг		Индекс массы тела (масса/рост в (м) ²)			Скорость роста, см/год	
годы	мес.	M	SD	M	SD	M	SD	центили			M	SD
								3	50	97		
2	0	85,6	3,0	52,1	1,2	12,18	0,93	14,63	16,71	19,29	9,00	1,64
	1	86,4	3,0	52,5	1,2	12,36	0,93	14,56	16,62	19,15		
	2	87,2	3,0	52,9	1,2	12,54	0,93	14,49	16,53	19,01		
	3	88,0	3,1	53,3	1,2	12,71	0,93	14,42	16,44	18,93		
	4	88,8	3,1	53,6	1,2	12,88	0,93	14,36	16,36	18,79		
	5	89,5	3,2	53,9	1,2	13,05	0,93	14,30	16,28	18,71		
	6	90,2	3,2	54,2	1,2	13,22	0,93	14,24	16,21	18,63	8,31	1,46
	7	90,9	3,2	54,5	1,2	13,38	0,93	14,20	16,15	18,55		
	8	91,6	3,3	54,8	1,2	13,53	0,94	14,16	16,09	18,48		
	9	92,3	3,3	55,1	1,2	13,68	0,95	14,12	16,05	18,40		
	10	93,0	3,4	55,4	1,2	13,83	0,96	14,08	16,00	18,35		
11	93,6	3,4	55,7	1,2	13,98	0,97	14,05	15,96	18,29			
3	0	94,2	3,5	56,0	1,2	14,14	0,98	14,02	15,92	18,23	7,81	1,34
	1	94,9	3,5	56,3	1,2	14,30	1,00	14,00	15,90	18,19		
	2	95,5	3,5	56,6	1,2	14,47	1,01	13,99	15,87	18,16		
	3	96,1	3,6	56,8	1,2	14,64	1,02	13,97	15,85	18,14		
	4	96,7	3,6	57,1	1,2	14,81	1,03	13,96	15,84	18,11		
	5	97,3	3,7	57,3	1,2	14,98	1,04	13,96	15,82	18,09		
	6	97,9	3,7	57,5	1,2	15,15	1,06	13,95	15,81	18,07	7,38	1,24
	7	98,5	3,7	57,8	1,3	15,30	1,08	13,95	15,80	18,06		
	8	99,1	3,7	58,0	1,3	15,45	1,10	13,94	15,80	18,05		
	9	99,7	3,8	58,2	1,2	15,60	1,11	13,94	15,79	18,04		
	10	100,3	3,8	58,5	1,3	15,74	1,12	13,94	15,78	18,03		
11	100,8	3,8	58,7	1,3	15,88	1,13	13,93	15,78	18,02			
4	0	101,3	3,9	58,9	1,3	16,02	1,13	13,93	15,77	18,00	7,00	1,16
	1	101,8	3,9	59,1	1,3	16,17	1,14	13,92	15,76	17,99		
	2	102,3	3,9	59,3	1,3	16,32	1,15	13,90	15,74	17,97		
	3	102,8	3,9	59,5	1,3	16,47	1,16	13,89	15,73	17,96		
	4	103,3	4,0	59,7	1,3	16,63	1,17	13,88	15,71	17,94		
	5	103,9	4,0	59,9	1,3	16,79	1,18	13,86	15,69	17,93		
	6	104,5	4,0	60,1	1,3	16,95	1,18	13,85	15,68	17,91	6,72	1,09
	7	105,1	4,0	60,3	1,3	17,10	1,19	13,84	15,66	17,89		
	8	105,7	4,1	60,5	1,3	17,25	1,20	13,81	15,64	17,88		
	9	106,2	4,1	60,6	1,3	17,40	1,21	13,80	15,63	17,87		
	10	106,8	4,2	60,8	1,3	17,55	1,22	13,79	15,62	17,85		
11	107,2	4,2	61,0	1,3	17,71	1,23	13,77	15,59	17,84			

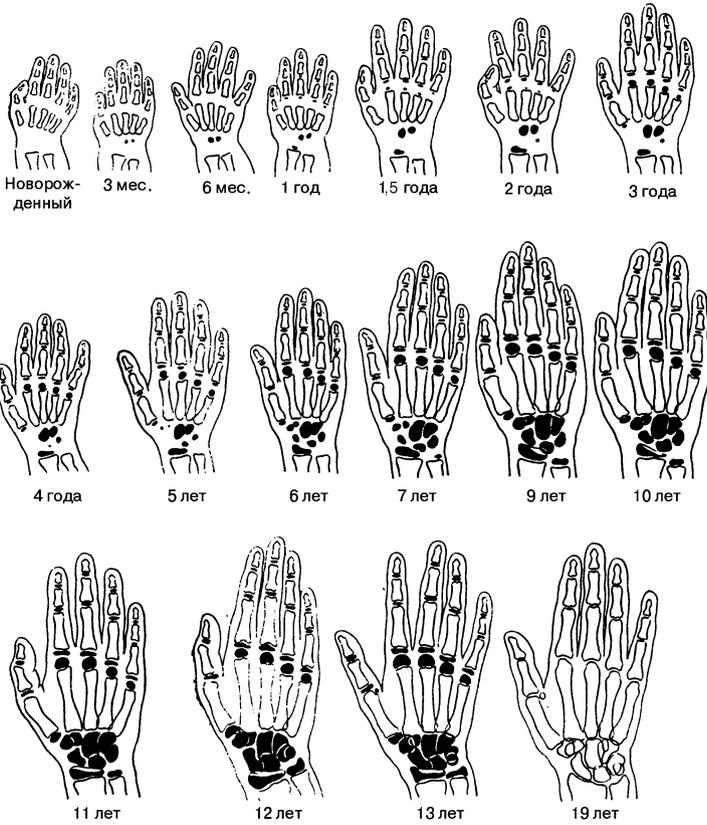


Рис. 6. Развитие скелета кисти у детей (Хертл М., 1990; цит. по: Schmid, Moll).