МУЗ «Первая городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ**

Выполнила

врач-интерн КДЛ

Петрова Л. В.

Руководитель курса

Проф. Воробьёва Н. А.

г. Архангельск 2009 г.

Оглавление

Введение

1. Сведения о гормонах гипофиза и гипоталамуса

1.1 Гормоны гипоталамуса

1.2 Гормоны гипофиза

2. Регуляция секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

2.1 Нарушение секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

3. Гипоталамо-гипофизарные заболевания

3.1 Лабораторная диагностика

3.2 Соматотропная функция гипофиза

4. Соматотропный гормон (СТГ)

4.1 Экскреция СТГ с мочой

4.2 Инсулиноподобный фактор роста I в сыворотке

Список использованных источников

# Введение

Существует тесная взаимосвязь между нервной и эндокринной системами. Единство нервной и гуморальной регуляции в организме обеспечивается тесной анатомической и функциональной связью гипофиза и гипоталамуса. Гипоталамус - высший вегетативный центр, координирующий функции различных систем для удовлетворения потребностей всего организма. Он играет ведущую роль в поддержании оптимального уровня обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, водного и минерального) и энергии, в регуляции теплового баланса организма, функций пищеварительной, сердечнососудистой, выделительной, дыхательной и эндокринной систем. Под контролем гипоталамуса находятся такие железы внутренней секреции как гипофиз, щитовидная железа, половые железы, надпочечники, поджелудочная железа. Гипоталамус имеет обширные анатомические и функциональные связи с другими структурами головного мозга.

Регуляция секреции тропных гормонов гипофиза осуществляется выделением гипоталамических нейрогормонов. Гипоталамус выделяет специфические медиаторы - лизинг-гормоны, которые по сосудам портальной системы гипоталамуса-гипофиза поступают в гипофиз и, воздействуя непосредственно на его клетки, стимулируют или тормозят секрецию гормонов. Сеть кровеносных капилляров, относящихся к портальной системе гипоталамус-гипофиз, в срединном возвышении головного мозга образует вены, которые проходят по ножке гипофиза, а затем разделяются на вторичную капиллярную сеть в передней доле гипофиза. Гормоны гипоталамуса игипофиза относятся к белковым и полипептидным гормонам.

# 1. Сведения о гормонах гипофиза и гипоталамуса

## 1.1 Гормоны гипоталамуса

Стимуляцию секреции тропинов аденогипофиза осуществляют следующие гормоны гипоталамуса:

* кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ);
* тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ);
* гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ);
* пролактин-рилизинг гормон (ПРГ);
* соматотропин-рилизинг гормон (СТРГ);
* меланотропин-рилизинг гормон (МРГ).

Блокаторами секреции гипофизарных гормонов являются:

* соматостатин;
* гонадотропин-рилизингингибирующий гормон (ГРИГ);
* пролактин-рилизингингибирующий гормон (ПРИГ);
* меланостатин.

Биосинтез указанных нейрогормонов осуществляется не только в гипоталамусе; например, соматостатин образуется D-клетками поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника, а также церебральными нейросекреторными клетками. ТРГ образуется, кроме гипоталамуса, и в других отделах ЦНС. Помимо названных гормонов, в гипоталамусе синтезируется 3 пептида - антидиуретический гормон (АДГ), окситоцин (ОКТ) и нейрофизин (НФ), которые мигрируют вдоль нервных проводящих путей ножки гипофиза, а затем поступают в тканевые депо задней доли гипофиза. Гипоталамус осуществляет регуляцию высвобождения этих пептидов в кровоток.

## 

## 1.2 Гормоны гипофиза

Гипофиз выделяет гормоны с широким спектром действия. Передней долей гипофиза секретируются:

* адренокортикотропный гормон (АКТГ);
* соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста;
* тиреотропный гормон (ТТГ);
* фолликулостимулирующий гормон (ФСГ);
* лютеинизирующий гормон (ЛГ);
* пролактин (ПРЛ);
* β-липотропный гормон (β-ЛТГ);
* пропиомеланокортин (ПМК).

Среди клеток передней доли гипофиза различают ацидофилы, базофилы и хромофобы.

К числу ацидофилов относятся клетки двух типов: одни секретируют СТГ, другие - пролактин. Эти простые пептиды, в молекулах которых последовательность аминокислотных остатков одинакова, могут непосредственно воздействовать на периферические ткани.

Базофилы секретируют гормоны, воздействующие на другие эндокринные железы. Различают три типа клеток: одни секретируют ТТГ, который действует на щитовидную железу; другие - гонадотропины, ФСГ и ЛГ, действующие на половые железы; в клетках третьего типа происходит биосинтез высокомолекулярного полипептида ПМК.

Существует три основных группы пептидов семейства ПМК:

1) АКТГ, из которого могут образовываться меланоцит-стимулирующий гормон (α-МСГ) и кортикотропин-связывающий средне-долевой пептид промежуточной доли, секретируемые параллельно;

2) β-ЛТГ, служащий предшественником β-липотропина, β-МСГ и β-эндор-фина и, следовательно, α- и γ-эндорфинов;

3) большой N-концевой пептид, из которого образуется γ-МСГ.

Хромофобы содержат секреторные гранулы и могут секретировать пролактин. Тиреотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизиующий гормон, а также хорионический гонадотропин влияют на различные биологические процессы и в то же время обладают выраженным структурным сходством. Каждый из этих гормонов состоит из двух субъединиц, α и β, соединенных нековалентной связью. При этом α-субъединицы всех гормонов идентичны. Специфическая биологическая активность определяется α-субъединицей. Сама по себе β-субъединица неактивна, и рецепторное распознавание гормона на клетках-мишенях включает взаимодействие с определенными участками обеих субъединиц.

Клетки срединной части гипофиза (промежуточная доля) синтезируют:

* меланоцит-стимулирующий гормон (α-МСГ);
* кортикотропин-связывающий среднедолевой пептид (КССП);
* β-эндорфин.

Задней долей гипофиза секретируются:

* антидиуретический гормон (АДГ, аргинин-вазопрессин);
* окситоцин (ОКТ) - гормон, который регулирует выделение молока из лактирующей молочной железы, а также может участвовать в инициации сокращений матки при родах;
* нейрофизин, функция которого изучается, способствует транспорту ипереходу в резервные формы в задней доле гипофиза АДГ и ОКТ.

Гипофизарные гормоны могут образовываться также в других тканях организма, в основном, при злокачественных и доброкачественных опухолях. Опухоли различных органов способны секретировать АКТГ, АДГ, пролактин, ТТГ, СТГ и др.

# 2. Регуляция секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

Секреция гормонов гипофиза регулируется двумя наиболее важными физиологическими механизмами: механизмом нервной регуляции и регуляторными механизмами, работающими по принципу обратной связи. Для секреции АКТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ известны только стимуляторы, тогда как торможение их секреции осуществляется гормонами желез-мишеней (кортикостероиды, половые стероиды, тироксин). Секрецию тропного гормона обычно угнетает повышение содержания гормона железы-мишени в крови. Эта отрицательная обратная связь может либо непосредственно угнетать секрецию гормона гипоталамуса, либо изменять его воздействие на клетки гипофиза. Нарастание секреции тропина аденогипофиза может угнетать секрецию рилизинг-гормона гипоталамуса.

## 

## 2.1 Нарушение секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

В основе нарушений синтеза и секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза лежит действие следующих патогенетических механизмов:

* нарушение соотношений нейромедиаторов в ЦНС;
* местные нарушения синтеза гормонов, изменение их свойств и реакции клеток на действие гормонов в гипоталамусе и гипофизе;
* патологические изменения рецепторов гормонов клеток гипофиза;
* патологическая резистентность (ареактивность) клеток-мишеней к действию гормонов.

# 3. Гипоталамо-гипофизарные заболевания

Основной причиной гипоталамо-гипофизарных заболеваний является нарушение взаимосвязи ЦНС, гипоталамуса, гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Для выбора эффективных методов лечения таких больных необходимо установить, на каком уровне произошла поломка взаимосвязи в системе гормональной регуляции.

Симптомы снижения или повышения функции гипофиза могут развиваться в результате как нарушения функционального состояния ЦНС, так и первичного поражения периферических желез внутренней секреции.

Гипоталамо-гипофизарные заболевания можно разделить на две основные группы:

1. К первой группе могут быть отнесены клинические формы гипоталамо-гипофизарных заболеваний, симптомы которых зависят от гипо- или гиперфункций периферических желез внутренней секреции. При этом выявляются симптомы нарушений следующих систем: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной. К этой группе заболеваний могут быть отнесены заболевания, протекающие с гипо- и гиперкортицизмом, с гипо- и гипергонадизмом, а также тиреотоксикозом и гипотиреозом.
2. Ко второй группе заболеваний относятся клинические формы гипоталамо-гипофизарных заболеваний, при которых у больных, вследствие недостатка (избытка) эффектов гормонов гипофиза на соматические клетки, имеются нарушения различных видов обмена, ожирение или липодистрофия, задержка роста или ускоренный рост и развитие, нарушение водно-электролитного обмена.

Недостаточность секреции гормонов гипофиза часто бывает множественной, но избыточная секреция обычно характерна для одного гормона.

Опухоли гипофиза являются наиболее частой причиной нарушения секреции его гормонов. На долю аденом гипофиза приходится около 15% всех внутричерепных опухолей. В зависимости от гормональной продукции, различают следующие виды аденом гипофиза:

* соматотропинома - СТГ продуцирующая опухоль;
* АКТГ-кортикотропинома;
* ЛГ и/или ФСГ-гонадотропинома;
* ТТГ-тиреотропинома;
* СТГ + пролактин-смешанные аденомы;
* опухоли, секретирующие α- и β- субъединицы.

Отдельную группу составляют гормонально-неактивные аденомы, в большинстве случаев протекающие с недостаточной продукцией гормонов передней доли гипофиза и клиническими проявлениями частичной недостаточности секреции тропных гормонов или пангипопитуитаризма. На долю гормонально-неактивных опухолей приходится 25 - 43% всех гипофизарных опухолей. Эти опухоли чаще выявляются в возрасте 40 - 50 лет и в большинстве случаев представляют собой макроаденомы.

Гипофизарные опухоли чаще всего бывают спорадическими, но могут проявляться как составная часть синдрома множествнной эндокринной неоплазии I типа. Пусковым механизмом развития опухолевого процесса в гипофизе являются хромосомные мутации, ведущие к моноклональной экспансии одной трансформированной клетки, после чего следует целый ряд процессов, которые приводят к опухолевой прогрессии.

Следующим видом патологии гипофиза, которая все чаще встречается в практике врача-эндокринолога, является "пустое" турецкое седло. Под термином синдром "пустого" турецкого седла следует понимать пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла и распластывание гипофиза по дну и стенкам турецкого седла, сопровождающееся эндокринными, неврологическими и зрительными нарушениями. Причиной этого синдрома может быть врожденный или приобретенный дефект диафрагмы седла, а также повышение давления в супраселлярной цистерне.

# 3.1 Лабораторная диагностика

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы используется определение в крови целого комплекса гормонов, обеспечивающего всю линию функциональной связи: гипоталамус → гипофиз → периферическая железа внутренней секреции → гипоталамус. Например, если исследуется состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, то проводятся исследования ТРГ → ТТГ → свободный тироксин (сТ4).

Термин "гормонально-неактивная или неактивная аденома гипофиза" объединяет морфологически разные типы опухолей, наличие которых не сопровождается повышением уровня в крови каких-либо известных гипофизарных гормонов, т.е. этот диагноз может быть поставлен только после определения в крови уровня всех гормонов гипофиза.

Исследования опухолевой ткани показали, что большинство гормонально-неактивных аденом гипофиза (около 85%) сохраняют способность секретировать гормоны, главным образом, гонадотропины, часто в сочетании с общей α-субъединицей гликопротеиновых гормонов (α-СЕ); реже отмечается продукция пролактина, СТГ, АКТГ.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза клинически не сопровождаются гиперсекреторными синдромами, но могут проявляться различной степени выраженности гипофизарной недостаточностью вследствие сдавления опухолью нормальной гипофизарной ткани или ножки гипофиза.

Лабораторная диагностика гормонально-неактивных аденом гипофиза должна включать определение в крови содержания пролактина, ЛГ, ФСГ, α-СЕ, СТГ, АКТГ, ТТГ, свободного тироксина, тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин.

Более чем у 50% больных с гормонально-неактивной аденомой гипофиза выявляется гиперпролактинемия (обычно < 3000 мМЕ/л). У половины больных можно обнаружить нарушение гонадотропной функции, которое проявляется отсутствием или извращением реакции гонадотропинов в ответ на введение ГРГ. При этом только у 4 - 23% пациентов может быть выявлено повышение в крови концентрации ЛГ, ФСГ, α-СЕ. Содержание α-СЕ гликопротеиновых гормонов в сыворотке крови повышено у 12 - 18% больных, что может быть использовано в дальнейшем в качестве маркера для оценки эффективности хирургического лечения гормонально-неактивных аденом гипофиза.

Примерно 40 - 60% больных с гормонально-неактивной аденомой гипофиза имеют признаки гипогонадотропного гипогонадизма, проявляющийся у женщин аменореей, снижением в крови концентрации эстрадиола, нормальными или субнормальными уровнями ЛГ, ФСГ, а у мужчин - отсутствием либидо и потенции, снижением концентрации тестостерона в крови при субнормальных или нормальных уровнях ЛГ и ФСГ. Помимо этого могут быть выявлены вторичный гипокортицизм в виде снижения или отсутствия реакции кортизола на инсулиновую гипогликемию, снижение уровня свободного кортизола в моче и центральный гипотиреоз, который диагностируется по отсутствию или задержке реакции ТТГ на ТРГ. У 80% пациентов снижена концентрация СТГ в крови.

Для диагностики гормонально-неактивных аденом гипофиза используют определение концентрации хромогранинов в сыворотке крови. Хромогранин представляет собой белок, насчитывающий в своем составе 439 аминокислот. Он присутствует в секреторных гранулах различных эндокринных тканей в виде двух форм А и В. Содержание хромогранина А в сыворотке крови в норме у мужчин и женщин 1,6 - 5,6 нг/мл (иммунохемилюминисцентный метод). Повышение уровня хромогранина А и В выявляют у 93% больных с гормонально-неактивной аденомой гипофиза. Хромогранин А служит маркером нейробластомы, феохромоцитомы, мелко-клеточного рака легких и карциноидных опухолей. Его содержание в крови может быть повышено при неэндокринных опухолях (при раке предстательной железы).

Функциональное состояние гипофиза изменяется у половины пациентов с синдромом "пустого" турецкого седла и проявляется изменением тройных функций без клинической симптоматики.

Для синдрома "пустого" турецкого седла характерна транзиторная гиперпролактинемия, которую можно выявить при динамических исследованиях (уровень пролактина в крови колеблется от нормы до умеренного повышения). При проведении фармакологической пробы с церукалом можно обнаружить гиперергический и пролонгированный характер ответа пролактина и его повышенный гипофизарный резерв. При исследовании адренокортикотропной функции гипофиза у небольшой части больных выявляют повышенный уровень АКТГ, а у половины пациентов отмечают снижение концентрации АКТГ в крови, что сопровождается надпочечниковой недостаточностью. Примерно у каждого десятого больного можно выявить вторичный гипотиреоз и еще у такого же количества пациентов при проведении пробы с ТРГ обнаруживают субклинический гипотиреоз. Несколько чаще встречается хронический аутоиммунный тиреоидит. У большинства больных с синдромом "пустого" турецкого седла отмечают тенденцию к снижению уровня СТГ в крови как при базальном исследовании, так и при стимуляции инсулиновой гипогликемией.

Характерные нарушения половой функции при синдроме "пустого" турецкого седла у женщин - олигоменорея и аменорея, у мужчин - снижение либидо, олигоспермия и бесплодие.

У большинства больных с синдромом "пустого" турецкого седла наблюдают изменение функции передней доли гипофиза, реже страдают функции задней его доли. Тем не менее, в настоящее время описано много случаев сочетания несахарного диабета и синдрома "пустого" турецкого седла. Нередко данный синдром может проявляться пангипопитуитаризмом.

3.2Соматотропная функция гипофиза

СТГ - пептид, выделяемый передней долей гипофиза и состоящий из 191 аминокислоты. Суточная продукция СТГ составляет около 500 мкг. СТГ - это гормон, стимулирующий синтез белка, процессы митоза клеток и усиливающий липолиз. Период полувыведения СТГ у взрослых составляет 25 мин. Инактивация гормона в крови осуществляется путем гидролиза. По своему количеству в гипофизе СТГ является самым "обильным" гормоном, где его концентрация составляет 5 - 15 мг/г ткани. Концентрации других гормонов измеряются микрограммами. Главной функцией СТГ является стимуляция роста организма. СТГ способствует синтезу белка и, взаимодействуя с инсулином, стимулирует поступление аминокислот в клетки. Он также влияет на поглощение и окисление глюкозы жировой тканью, мышцами и печенью. СТГ увеличивает чувствительность адипоцитов к липолитическому действию катехоламинов и снижает чувствительность их к липогенному действию инсулина. Эти действия ведут к выходу жирных кислот и глицерина из жировой ткани в кровь, чтобы быть метаболизированными в печени. СТГ снижает эстерификацию жирных кислот, тем самым уменьшая синтез триглицеридов. Современные данные позволяют предполагать, что СТГ может также снижать потребление глюкозы жировой тканью и мышцами путем пострецепторного ингибирования действия инсулина. СТГ увеличивает транспорт аминокислот в мышцу, создавая запасы субстрата для синтеза белка. Через отдельный механизм СТГ увеличивает синтез ДНК и РНК.

СТГ стимулирует рост клеток как непосредственно, так и опосредованно, через инсулиноподобные факторы роста I и II (ИПФР). Основным из этих факторов, обеспечивающих биологическое действие СТГ, является ИПФР I. Первоначально его назвали соматомедином С, т.к. было показано, что концентрации ИПФР I в сыворотке крови хорошо коррелируют с изменениями секреции СТГ и скоростью роста человека в период постнатальной жизни. На основании этих наблюдений было предположено, что СТГ первоначально стимулирует синтез ИПФР I в печени. В дальнейшем ИПФР I поступает в кровь, транспортируется к скелетным тканям, где стимулирует их рост. В настоящее время доказано, что ИПФР I синтезируется во всех исследованных тканях и паракринно-аутокринно синтезированный ИПФР I также стимулирует рост. В связи с этим очень трудно определить, какая часть концентрации ИПФР I в крови обусловлена эндокринным влиянием СТГ, а какая - за счет аутокринной или паракринной секреции. Аналогичная проблема возникает и при оценке влияния двух источников ИПФР I на ростовые эффекты, поэтому правильнее использовать название ИПФР I. Вместе с тем необходимо понимать, что оба механизма синтеза ИПФР I - паракринно-аутокринно и эндокринный, активируются СТГ

ИПФР I и ИПФР II - одноцепочечные белки, состоящие из 70 и 67 аминокислот, соответственно. Эти пептиды идентичны инсулину в половине своей цепи. Кроме того, они содержат структурный участок, гомологичный С-пептиду проинсулина. Широкий спектр нормальных клеток реагирует на высокие дозы инсулина путем ускорения поглощения тимидина и индукции размножения клеток. Во многих отношениях ИПФР I вызывает такой же эффект, но в значительно меньших физиологических концентрациях, поэтому инсулиноподобные факторы роста влияют на последний более сильно, чем инсулин. Инсулиноподобные факторы роста I и II осуществляют свое действие через специфические рецепторы, которые присутствуют почти на всех типах клеток организма человека.

Секреция СТГ в норме происходит неравномерно - выбросами. В течение большей части суток его уровень в крови здоровых людей очень низок. За сутки происходит 5 - 9 дискретных выбросов гормона. Низкий исходный уровень секреции и пульсирующий характер выбросов значительно затрудняют оценку результатов определения уровня СТГ в крови. В таких случаях используются специальные провокационные тесты.

СТГ, продуцируемый передней долей гипофиза, является главным гормоном регуляции роста у человека. Инсулин и ТТГ также способствуют росту и необходимы для оптимальных условий роста. Во время полового созревания андрогены и эстрогены ускоряют рост, обеспечивая так называемое "ускорение роста подростков". Об этом не следует забывать при проведении комплексного обследования пациентов с нарушением роста.

Регуляция секреции СТГ сложна, однако, главным образом она осуществляется двумя пептидами гипоталамуса: соматотропин-рилизинг гормоном, который стимулирует продуцирование СТГ, и соматостатином, обладающим обратным действием. Соматотропин-рилизинг гормон - низкомолекулярный пептид (декапептид), состоящий из 44 аминокислотных остатков, с периодом полураспада в крови 2 - 5 мин. Он действует на переднюю долю гипофиза, вызывая выход СТГ в кровь. Соматостатин относится к семейству гипоталамических ингибирующих факторов. Однако он образуется не только в ядрах гипоталамуса, но и в островковом аппарате поджелудочной железы, и в клетках кишечника. Молекула соматостатина представляет собой мономерную цепь из 13 аминокислотных остатков, молекулярная масса 1600, полупериод распада около 20 мин. Он обладает широким ингибирующим действием на эндокринные функции: тормозит гипофизарную секрецию СТГ, выброс ТТГ и пролактина, угнетает секрецию инсулина и, особенно, глюкагона поджелудочной железой, вазоактивных пептидов, кальцитонина, ПТГ, а также гастрина, секретина, холецистокинина и др.

В регуляции секреции СТГ участвует ИПФР I. Рост содержания в крови ИПФР I подавляет транскрипцию генов СТГ в соматотрофах гипофиза по принципу обратной отрицательной связи.

Высвобождение СТГ наступает при различных ситуациях, чаще всего при гипогликемии, когда активируются гликорецепторы гипоталамуса. Выход СТГ из гипофиза регулируется уровнем "горючего" в крови (белки, жиры, углеводы), Повышение уровня глюкозы в крови подавляет выход СТГ, а сниженный ее уровень стимулирует секрецию СТГ у здоровых людей. Аминокислоты, такие как аргинин, стимулируют выход СТГ, если их концентрация в крови повышается. Высокие уровни жирных кислот в крови могут ослабить реакцию СТГ на аргинин или сниженный уровень глюкозы Основными нарушениями соматотропной функции гипофиза являются избыточная продукция СТГ и недостаточность СТГ. Гигантизм и акромегалия - нейроэндокринные заболевания, обусловленные хронической гиперпродукцией СТГ соматотрофами передней доли гипофиза. Избыточная продукция СТГ в период остеогенеза до закрытия эпифизов приводит к гигантизму. После закрытия эпифизов гиперсекреция СТГ служит причиной акромегалии. Гипофизарный гигантизм встречается редко, он возникает в молодом возрасте. Акромегалия возникает в основном в возрасте 30 - 50 лет, примерно у 40 - 70 больных на 1 млн. населения. Эти заболевания патогенетически очень близки.

Развитие гипофизарного нанизма (карликовости) связано с недостаточностью соматотропной функции передней доли гипофиза, вплоть до полного ее выпадения. Нарушение продукции СТГ гипофизом обусловлено (около 70% случаев) первичным поражением гипоталамуса. Врожденные аплазия и гипоплазия гипофиза встречаются очень редко. Любые деструктивные изменения в гипоталамо-гипофизарной области могут привести к остановке роста. Чаще всего они могут быть обусловлены краниофа-рингиомой, герминомами ЦНС и другими опухолями гипоталамической области, туберкулезом, саркоидозом, токсоплазмозом и аневризмами сосудов головного мозга.

Известны формы нанизма, при которых образование и секреция СТГ не страдают, но либо гормон не обладает ростовой активностью, либо периферические ткани оказываются нечувствительными к СТГ. Это чаще всего - генетические формы нанизма. У детей с синдромом Ларона имеются все признаки гипопитуитаризма, однако уровень СТГ в крови повышен на фоне сниженного уровня соматомедина С. Основной дефект обусловлен неспособностью СТГ стимулировать выработку соматомедина.

У многих больных гипопитуитаризмом не удается обнаружить видимого повреждения гипоталамуса или гипофиза, но функциональный дефект чаще локализуется в гипоталамусе. Может быть обнаружена недостаточность только одного СТГ или многих гормонов. В основе недостаточности СТГ у таких больных лежит врожденное отсутствие гена синтеза гормона.

Лабораторная диагностика этих нарушений включает выполнение следующих исследований:

* определение содержания соматотропного гормона в сыворотке;
* определение содержания ИПФР I в сыворотке;
* проведение физиологических проб:
* исследование спонтанной суточной секреции СТГ;
* регистрация пика СТГ;
* проба с дозированной велоэргометрической нагрузкой;
* проведение проб:
* тест стимуляции СТГ инсулином;
* тест стимуляции СТГ L-ДОФА;
* тест стимуляции СТГ аргинином;
* тест стимуляции СТГ клонидином;
* тест угнетения СТГ глюкозой;
* тест с соматотропин-рилизинг гомоном (СТРГ);
* тест с ТРГ;
* тест с парлоделом.

# 4. Соматотропный гормон (СТГ)

Повышенное выделение СТГ отмечается при физической работе, во время глубокого сна. Продуцирование и секреция СТГ регулируется двумя пептидами гипоталамуса: соматолиберином, который стимулирует продуцирование СТГ, и соматостатином, обладающим обратным действием.

Содержание СТГ в сыворотке в норме

|  |  |
| --- | --- |
| Возраст | Норма, нг/мл |
| Кровь из пуповины | 10 - 50 |
| Новорожденные | 10 – 40 |
| Дети | 1 – 10 |
| Взрослые: |  |
| мужчины | до 2,0 |
| женщины | до 10,0 |
| Старше 60 лет: |  |
| мужчины | 0,4 – 10,0 |
| женщины | 1 - 14 |

Суточный ритм секреции СТГ с пиками его концентрации выше 6 нг/мл через 1 - 3 часа после засыпания, независимо от времени суток, формируется к 3 месяцам после рождения. Среднесуточная концентрация СТГ повышается в период полового созревания, снижается после 60 лет; к этому же времени исчезают суточные ритмы. Половых различий в секреции СТГ нет.

Средняя амплитуда пиков содержания СТГ в крови от 7 до 23 нг/мл (11 - 15 нг/мл), частота - 1,3 - 4,5 (2 -3 ) в час. Имеется положительная корреляция между скоростью роста детей и среднесуточной концентрацией СТГ.

## 

## 4.1 Экскреция СТГ с мочой

Это исследование имеет преимущества в сравнении с определением суточного ритма пиков концентрации СТГ в крови, так как не требует частого забора крови у пациента. Экскреция СТГ с мочой у здоровых детей значительно превышает таковую у пациентов с дефицитом СТГ и идиопатической задержкой роста. Ночная экскреция СТГ с мочой тесно коррелирует с суточной экскрецией, в связи с чем целесообразно исследовать только утреннюю порцию мочи. Параллельно с определением СТГ в моче необходимо исследовать и уровень креатинина.

Повышение содержания СТГ в сыворотке крови наблюдается при акромегалии (у 80% больных >10 нг/мл) и гигантизме (СТГ-продуцирующей аденоме гипофиза). Основным в лабораторной диагностике гигантизма и акромегалии является определение уровня СТГ в сыворотке крови натощак (среднее значение трехкратных определений в течение 2 - 3 дней с перерывами 1 - 2 дня). Уровень СТГ в крови больных повышается, достигая иногда 400 нг/мл (в 2 - 100 раз выше средней величины). При близких к нормальным уровнях содержания СТГ в крови натощак, а это бывает у 30 - 53% больных, для подтверждения диагноза и установления фазы заболевания (активная или неактивная) необходимо исследовать суточный ритм секреции СТГ (в активную фазу превышает нормальные значения в 2 - 100 раз и более), а также провести ряд физиологических и фармакологических тестов. Для уточнения диагноза содержание СТГ в сыворотке исследуют с интервалом 1 - 2 меса. Важную информацию дает проба с ТРГ. В норме ТРГ не влияет на секрецию СТГ, однако у больных с акромегалией введение ТРГв 90% случаев существенно увеличивает содержание СТГ в крови. При акромегалии определение СТГ в сыворотке крови в динамике заболевания необходимо для оценки эффективности консервативной терапии и радикальности хирургического лечения. Медикаментозная терапия акромегалии считается адекватной в случае, если уровень СТГ не превышает 10,0 нг/мл.

Эффективная γ- или протонотерапия приводит к нормализации концентрации СТГ в крови. Результат гамматералии оценивают не ранее, чем через 2, а протонотерапии - через 4 месяца по окончании лечения. Радикально проведенная операция также способствует нормализации содержания СТГ в течение нескольких дней. Полноту удаления соматотропиномы оценивают с помощью глюкозотолерантного теста с исследованием содержания СТГ в сыворотке крови натощак, а также через 1 и 2 часа после приема глюкозы. Снижение уровня СТГ в ходе теста до 2,5 нг/мл и ниже свидетельствует о радикальности проведенной аденомэктомии.

Пониженное выделение СТГ в период роста приводит к карликовости. При гипофизарном нанизме секреция СТГ снижена, суточный ритм секреции отсутствует. Если в пробе, взятой натощак, содержание СТГ превышает 10 нг/мл, его недостаточность может быть исключена. При более низких показателях содержания СТГ в сыворотке крови необходима дополнительная лабораторная диагностика. Проводятся различные диагностические пробы, поскольку нижняя граница нормы СТГ в крови близка к пределу чувствительности метода. При выявлении недостаточности СТГ функциональные и фармакологические пробы позволяют исследовать его гипофизарный резерв и установить место локализации дефекта.

В случае, если проба с физической нагрузкой и тесты на стимуляцию секреции СТГ (инсулиновый, аргининовый, тест с L-ДОФА) при гипопитуитаризме с поражением гипоталамо-гипофизарной области - отрицательные, то содержание СТГ в сыворотке крови в ходе проб не изменяется или незначительно возрастает, не достигая 10,0 нг/мл. Если уровень СТГ ниже 7 - 10 нг/мл после двух провокационных проб, диагноз недостаточности секреции СТГ подтверждается. У больных с нанизмом Ларона базальный уровень СТГ повышен и все динамические тесты положительны, т.е. уровень СТГ в ходе пробы превышает 10,0 нг/мл или возрастет в несколько раз по сравнению с фоном. При большинстве болезней из-за недостаточности секреции СТГ суточный ритм колебаний содержания СТГ отсутствует.

Тесты с СТРГ, ТРГ совместно с другими тестами помогают установить локализацию поражения в гипоталамо-гипофизарной системе. Если имеется положительная реакция на СТРГ, ТРГ и отрицательная на инсулиновую гипогликемию, можно предполагать наличие очага поражения на уровне гипоталамуса. Отсутствие реакции на СТРГ, ТРГ и инсулиновую гипогликемию свидетельствует о первичном поражении гипофиза.

Подтвержденный клинико-гормональными исследованиями дефицит СТГ гипофизарного или гипоталамо-гипофизарного генеза является показанием для лечения генноинженерными препаратами гормона роста. Критерием эффективности терапии является увеличение скорости роста в первый год лечения в среднем на 8 - 13 см, на второй - более 5 - 6 см в год.

Совсем недавно недостаточность СТГ у взрослых выделена в самостоятельную нозологическую группу. У больных с СТГ-недостаточностью увеличивается масса тела, вследствие прироста жировой ткани, снижаются количество жидкости в организме (в основном за счет экстрацеллюлярной) и минеральная плотность костей. В крови выявляют повышение уровня ЛПОНП, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП (нормализация их уровня является важным критерием оценки эффективности заместительной терапии у таких больных). Вследствие значительных колебаний СТГ в крови в течение суток исследование базального уровня СТГ в сыворотке не позволяет диагностировать заболевание. Основными критериями диагностики СТГ-недостаточности у взрослых являются результаты провокационных тестов. Наиболее информативен инсулинотолерантный тест. Если пик выброса СТГ на введение инсулина меньше 5 нг/мл (на фоне концентрации глюкозы в крови 2 ммоль/л и ниже), диагностируется полная СТГ-недостаточность; при пике выброса от 5 до 10 нг/мл - частичная недостаточность. Тест имеет 100% диагностическую чувствительность. Уровень ИПФР I в сыворотке крови не используют в качестве критерия диагностики СТГ-недостаточности у взрослых из-за значительных колебаний референтных величин. Диагностическую ценность представляет исследование суточной или ночной экскреции СТГ с мочой.

Уровень СТГ в крови может снижаться у детей с первичным гипотиреозом. Успешное лечение гипотиреоза приводит к нормализации уровня СТГ.

## 

## 4.2 Инсулиноподобный фактор роста I в сыворотке

Возраст является важнейшим определяющим фактором концентрации ИПФР I в сыворотке крови. Концентрация ИПФР I в крови возрастает с очень низких величин 20 - 60 нг/мл при рождении и достигает пиковых значений 600 - 1100 нг/мл в период половой зрелости. Уже во второй декаде жизни человека уровень ИПФР I начинает быстро снижаться, достигая средних значений 350 нг/мл в возрасте 20 лет, а затем снижается более медленно с каждой декадой. В 60 лет уровень ИПФР I в крови составляет только 50% по сравнению с возрастом 20 лет. В течение дня почти не наблюдается колебаний концентрации ИПФР I в крови.

Главной гормональной детерминантой уровня ИПФР I в крови является СТГ. Другой гормональной переменной, контролирующей концентрацию ИПФР I, является тироксин (Т4). Низкий плазменный уровень ИПФР I выявляют у пациентов с тяжелой недостаточностью Т4. Проведение заместительной терапии препаратами L-тироксина приводит к нормализации ИПФР I в сыворотке крови.

Пролактин обладает слабым стимулирующем эффектом на уровень ИПФР I в крови. Однако у лиц с тяжелой недостаточностью СТГ, концентрации пролактина 200 нг/мл и выше могут привести к нормализации уровня ИПФР I.

Состояние питания является важной детерминантой концентрации ИПФР I в крови. Адекватное белково-энергетическое обеспечение организма - важнейшее условие поддержания нормального уровня ИПФР I как у детей, так и у взрослых. Голодание в течение 5 дней приводит к снижению уровня ИПФР 1 в крови на 53% (для восстановления его уровня человек должен хорошо питаться в течение, минимум, 8 дней) и уменьшает ответную реакцию на введение СТГ, а голодание в течение 10 дней сопровождается падением содержания ИПФР 1 в крови на 70%. Для поддержания нормального уровня ИПФР 1 в крови необходимо потреблять не менее 20 ккал/кг и белка 0,6 г/кг. Дети с выраженной энергетической и белковой недостаточностью имеют низкие значения ИПФР I в крови, которые легко поддаются коррекции при нормализации питания. Другие катаболические нарушения, такие как печеночная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника или почечная недостаточность связаны с низким содержанием ИПФР I в крови.

Инсулин - еще одна важная детерминанта концентрации ИПФР I в крови. Пациенты с трудно контролируемым сахарным диабетом типа 1 имеют значения ИПФР I в крови на нижней границе референтного интервала, а лечение инсулином сопровождается нормализацией ИПФР I. Более того, у пациентов с трудно контролируемым сахарным диабетом 1 типа наблюдают отрицательную корреляцию между уровнем гликозилированного гемоглобина и уровнем ИПФР I в крови. Пациенты с выраженной инсулинорезистентностью имеют низкие величины ИПФР I в сыворотке крови.

В настоящее время точно установлена корреляция уровня ИПФР I в крови и индексами анаболизма, такими как скорость роста, скорость синтеза белков во всех тканях организма и азотистым балансом.

Одним из наиболее изученных эффектов ИПФР I является его способность стимулировать синтез ДНК. Оказалось, что ИПФР I активирует вход в синтез ДНК (S-фазу клеточного цикла) в последней части Gl-фазы клеточного цикла.

Свой эффект на рост костей СТГ реализует за счет локальной продукции. ИПФР I прехондроцитами или хондроцитами, находящимися на ранней стадии дифференцировки, внутри эпифизного ростового слоя. ИПФР I стимулирует деление клеток хряща и их рост (увеличение размеров), синтез протеогликана, который способствует увеличению органического матрикса кости. Кроме того, ИПФР I служит посредником трийодтиронина (Т3) в некоторых усиливающих рост хряща эффектах этого гормона. Экспозиция преостеобластов с ИПФР I приводит к увеличению синтеза ими коллагена I типа, ДНК, РНК и общего белка. Помимо этого костная ткань выполняет роль депо ИПФР I. Сами остеобласты могут синтезировать ИПФР I и некоторые белки, связывающие инсулинподобные факторы роста, которые накапливаются в органическом матриксе кости.

Оба фактора роста ИПФРI и ИПФРII стимулируют в мышечной клетке синтез ДНК и белка. Их влияние комплексно, так как привязано к программе дифференциации клеток. ИПФР I синтезируется клетками-сателлитами, которые служат предшественниками промиобластов, и основное биологическое предназначение этого синтеза состоит в необходимости максимально наполнить пролиферативный пул клеток. После стимуляции миобластной пролиферации, продолжительная экспозиция с высокими концентрациями ИПФР I приводит к окончательной дифференциации клеток Этот эффект связан со способностью ИПФР I увеличивать экспрессию множенного белка дифференциации - миогенина.

Другие типы клеток, реагирующих на ИПФР I, включают: эпителиальные клетки молочной железы, клетки глазных мышц, сосудов, эндотелиальные клетки, мезангиальные клетки, клетки - предшественницы эритропоэза, ооциты, клетки сетчатого слоя надпочечников, гранулезные клетки клетки-предшественницы миелопоэза, промиелоциты, фетальные гепатоциты, клетки островков поджелудочной железы, олигодендроциты, клетки Сертоли и сперматогонии.

ИПФР I является сильным ингибитором запрограммированной гибели клеток (апоптоза). Продукция стероидных гормонов гранулезными клетками яичника и тека-клетками стимулируется ИПФР I и ИПФР II, а их эффекты синергичны ФСГ. ИПФР I также стимулирует секрецию стероидных гормонов адренокортикальными клетками надпочечников, реагирующих на АКТГ. В яичках ИПФР I увеличивает секрецию тестостерона клетками Лейдига и действует синергично с ЛГ, чтобы усилить ответную реакцию клеток-мишеней. Продукция тиреоглобулина фолликулярными клетками щитовидной железы синергично увеличивается совместным действием ТТГ и ИПФР I В клетках эпителия вилочковой железы ИПФР I усиливает секрецию тималина.

Общие метаболические процессы, которые стимулирует ИПФР I включают:

* поглощение глюкозы,
* гликолиз,
* синтез гликогена и
* окисление глюкозы в жировых клетках и клетках скелетных мышц.

Эти метаболические эффекты реализуются через инсулиновые рецепторы. ИПФР I часто действует в содружестве с другими факторами роста, чтобы усилить синтез белка в клетках соединительной ткани. Он является сильным стимулятором миграции клеток, синтеза фактора роста сосудистых эпителиальных клеток В клинической практике исследование ИПФР I имеет важное значение для оценки соматотропной функции гипофиза. При акромегалии концентрация ИПФР I в крови постоянно увеличена поэтому его содержание служит более достоверным критерием диагностики акромегалии, чем уровень СТГ. Среднее значение ИПФР I в сыворотке крови у пациентов с акромегалией приблизительно в 7 раз превышает нормальную возрастную величину. Чувствительность и специфичность исследования уровня ИПФР I в сыворотке крови для диагностики акромегалии у пациентов старше 20 лет более 97%. Уровень повышения ИПФР I в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и ростом мягких тканей, таких как толщина пяточной "подушки". Определение содержания ИПФР 1 в сыворотке крови используют для мониторирования эффективности проводимого лечения, уровень которого хорошо коррелирует с остаточной секрецией СТГ. Если в течение 24 ч средняя концентрация СТГ в крови ниже 1,6 нг/мл, то в таких случаях уровень ИПФР I в сыворотке крови будет находиться в пределах возрастных референтных величин. Исследование ИПФР 1 имеет важное значение у больных с подозрением на акромегалию, у которых после введения глюкозы уровень СТГ снижается до нормы.

Лечение больных с акромегалией аналогами соматостатина сопровождается значительным снижением уровня СТГ в крови у 85 - 90%больных, а его нормализацию наблюдают у 50% пациентов с одновременным снижением содержания ИПФРI до нормальных уровней у 40 - 70%больных.

Об отсутствии ремиссии при лечении акромегалии свидетельствуют содержание СТГ в крови выше 2 нг/мл после нагрузки глюкозой и высокий уровень ИПФР I. Критериями излечения акромегалии, являются следующие лабораторные показатели:

* уровень СТГ в крови натощак ниже 5 нг/мл;
* содержание СТГ в крови ниже 2 нг/мл при проведении глюкозотолерантного теста;
* уровень ИПФР I в крови в пределах нормальных величин.

В настоящее время в качестве показателя недостаточности СТГ используют определение концентрации ИПФР I в крови. У мальчиков с конституциональной задержкой роста уровень ИПФР I в крови ниже, чем у сверстников. При недостаточности СТГ уровень ИПФР I очень низкий, но нормализуется при эффективном лечении.

# Список использованных источников

1. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. / Под ред. И.И. Дедова. - М., 1995.
2. Клиническая эндокринология: Руководство для врачей. / Под ред. Н.Т. Старковой. - М., 1991.
3. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2006. – 544 с.