

**РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

# **ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Под редакцией  
профессора Е.Б. Башниной**



**Москва**  
**ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА**  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
**2017**

## Глава 1

# **ОСНОВЫ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ**

---

---

### **1.1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ РОСТА И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ**

Физическое и половое развитие ребенка в полной мере отражает функциональное состояние организма в целом. В отличие от взрослых, динамика ростовых параметров и последовательность появления признаков полового созревания дает основание предполагать наличие или отсутствие заболеваний не только эндокринной системы, но и ряда соматических расстройств. Результат влияния генетических факторов и факторов внешней среды на функциональное состояние эндокринной системы организма ребенка в процессе роста и полового развития определяет его здоровье в последующие годы.

Под эндокринной функцией понимают физиологическое взаимодействие структурных компонентов:

- биосинтез и секрецию данного гормона или группы гормонов со сходной структурой и биологическим действием;
- транспорт гормона от эндокринной клетки к клеткам-мишеням;
- взаимодействие гормона с рецептором, обеспечивающим регуляторное действие гормона;
- метаболизм гормона и его выведение из организма;
- систему регуляции биосинтеза и секреции гормона, его транспорта, метаболизма и реализации действия.

Разные эндокринные функции тесно связаны между собой: каждый определенный гормон может оказывать влияние на любые компоненты биодинамики другого гормона. В системе регуляции эндокринной функции особую роль играют обратные связи, отрицательные и положительные. Отрицательные обратные связи формируют возвращение уровня секреции гормона к исходному (подавляют секрецию). Положительные обратные связи обеспечивают нарастание концентрации гормона для реализации того или иного биологического эффекта.

Эндокринная железа или изолированная эндокринная часть органа синтезирует конкретный гормон (островки Лангерганса поджелудочной железы). Однако ряд гормонов секретируется клетками, имеющими не только эндокринные функции. Например, гормон лептин секретируют адипоциты, основная функция которых заключается в запасании жиров. Ряд эндокринных клеток наряду с гормонами могут синтезировать другие активные соединения. Так, например, яичники продуцируют не только эстрогены, но и ингибины, активины, ИФР-1.

Для всех гормонов в клетках-мишенях существуют рецепторы, избирательно узнающие данный гормон, причем большинство клеток содержит рецептор не к одному сигнальному соединению, а к целому спектру таких соединений. Например, в гепатоцитах имеются рецепторы инсулина, глюкагона, вазопрессина, соматотропина, пролактина, андрогенов, эстрогенов, глюкокортикоидов, простагландинов. Подобное сочетание обеспечивает координацию функций конкретной клетки с состоянием соседних клеток и клеток других органов и систем организма.

Физиологические процессы роста и полового развития тесно связаны между собой системами эндокринной регуляции. Последовательность биологических эффектов гормонов определяет постепенное формирование организма с его фенотипическими особенностями и функциональной активностью эндокринных желез.

С рождения до возраста начала полового созревания основными регуляторными факторами роста являются гормон роста и его посредники в реализации эффектов — соматомедины, а также тиреоидные гормоны.

Гормональные механизмы пубертатного скачка роста связывают с активацией секреции половых стероидных гормонов. Основными половыми стероидами, ответственными за инициацию роста и созревание скелета при пубертате как у женщин, так и у мужчин, считают эстрогены. Известна роль надпочечниковых стероидов в процессе полового развития. В пубертате значительно возрастает секреция гормона роста, усиливается как печеночная, так и локальная секреция инсулиноподобных ростовых факторов и связывающих их белков.

Повышение концентраций эстрогенов в крови коррелирует с более ранним возрастом пубертатного ростового скачка у девочек по отношению к мальчикам. У мальчиков при этом повышение амплитуды секреции гормона роста сопровождается повышением андрогенной активности желез и увеличением секреции инсулиноподобного фактора роста. При этом андрогены индуцируют секрецию гормона роста через процессы ароматизации и превращения в эстрогены. Андрогены

оказывают прямое воздействие на метаболизм костной ткани и остеосинтез.

Появление и развитие центров оссификации скелета у здоровых детей происходит в строго определенной последовательности. Нарушения сроков оссификации, определяемых по рентгенограмме кисти, дают основание предположить гормональные дефекты. Определение костного возраста в детской эндокринологии является неотъемлемой частью диагностического алгоритма большинства заболеваний, сопровождающихся проблемами роста и полового развития.

Ростовые эффекты регуляторных факторов определяют не только развитие скелета, но и рост всех органов и тканей. Растут почки, печень, селезенка, мышцы, головной мозг, глаза, увеличивается количество жировой ткани. В пубертате происходит завершение процессов роста и созревания репродуктивной системы. При этом ростовые гормональные факторы играют важную роль в индукции и прогрессировании полового созревания, в свою очередь, половые гормоны активно участвуют в процессах физического развития организма человека.

Нарушения, обусловленные генными мутациями или экзогенными факторами на любом из этапов физиологического процесса гормональной регуляции, приводят к развитию заболеваний с определенными клиническими проявлениями.

## 1.2. ГОРМОНЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Определяющим диагностическим критерием заболеваний эндокринной системы является концентрация гормона в биологической среде, чаще в крови. Сегодня мы можем определять содержание большинства гормонов в плазме или сыворотке крови, моче, слюне, амниотической жидкости. Известны их индивидуальные биологические эффекты в организме. Вместе с тем следует иметь в виду, что биологическое действие гормональных соединений осуществляется через взаимодействие со специфическими рецепторами, которые служат посредниками между гормоном и внутриклеточными системами. Эти системы могут включать так называемые «вторые посредники» — циклические нуклеотиды, фосфолипиды и их метаболиты, ионы кальция, разнообразные ферменты, адапторные белки, транскрипционные факторы. При этом ряд конечных физиологических эффектов различных гормонов оказываются сходными. Например, катехоламины, глюкокортикоиды и гормон

роста индуцируют гипергликемию. Однако для каждого гормона существует индивидуальный путь индуцируемых изменений в клетке. При совместном действии на клетку нескольких сигнальных соединений (гормонов) индивидуальные системы проведения сигнала взаимодействуют друг с другом. Возникает усиление биологического эффекта одного гормона или ослабление действия другого, или независимое действие третьего. При этом взаимовлияния определяют нормальное функционирование клеточных структур.

В качестве напоминания о сложности структурных гормональных взаимоотношений мы позволили себе привести известную информацию о биологических эффектах ряда гормонов.

**Гипофиз** — непарный эндокринный орган, связанный ножкой с промежуточным мозгом.

**Аденогипофиз** представлен передней и средней долями, связанными с гипоталамусом сосудистым руслом. Передняя доля гипофиза является источником ряда тропных гормонов, регулирующих функцию других эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы, гонад) и гормонов с самостоятельным действием. Кортикотрофы секретируют **адренокортикотропный гормон (АКТГ)**, стимулирующий секрецию глюкокортикоидов корой надпочечников. Кортикотрофы также секретируют **фактор, ингибирующий подвижность макрофагов**, — противовоспалительный цитокин и физиологический антагонист действия глюкокортикоидов на иммунные процессы. Гонадотрофы секретируют два гонадотропных гормона — **лютеинизирующий гормон (ЛГ)** и **фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)**. ЛГ является основным стимулятором секреции гормонов гонадами, индуктором овуляции в яичниках. ФСГ сенсibiliзирует гормон-продуцирующие клетки гонад к действию ЛГ и стимулирует гаметогенез. Тиреотрофы секретируют **тиреотропный гормон (ТТГ)**, стимулирующий образование тиреоидных гормонов в щитовидной железе. Ацидофильные соматотрофы секретируют гормон роста — **соматотропный гормон (СТГ)**, который оказывает ростовое и анаболическое действие самостоятельно и посредством индукции секреции клетками печени инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В ацидофильных лактотрофах образуется **пролактин** — гормон, стимулирующий лактацию, регулирующий функцию гонад, участвующий в водно-солевом обмене, иммунных процессах. Основными продуктами средней доли гипофиза являются  **$\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -меланоцитостимулирующие гормоны**, регулирующие пигментный обмен.

**Нейрогипофиз**, или задняя доля гипофиза, накапливает в своих клетках и освобождает **окситоцин и вазопрессин**. Окситоцин — стимулятор родового акта, лактации и эякуляции. Вазопрессин реабсорбирует воду из первичной мочи в почечных канальцах, оказывает вазоконстрикторное и гипергликемическое действие.

Гипоталамус осуществляет связь ЦНС с вегетативными процессами. В крупноклеточных ядрах переднего гипоталамуса синтезируются вазопрессин и окситоцин. В мелкоклеточных ядрах образуются нейромедиаторы и нейромодуляторы, обеспечивающие различные связи и контроль эндокринных функций аденогипофиза. Гипоталамус продуцирует **рилизинг-гормоны**, способствующие синтезу и/или секреции гормонов аденогипофиза (либерины) или тормозящие эти процессы (статины). Практически все либерины или статины в ЦНС выполняют функции нейромедиаторов или нейромодуляторов. Многие из них продуцируются в желудочно-кишечном тракте и других периферических органах. Один либерин или статин влияет на синтез или секрецию более чем одного гормона гипофиза. Кортиколиберин (АКТГ-РГ) стимулирует биосинтез и секрецию АКТГ. Аналогичное действие оказывает гомолог кортиколиберина — уркортин. Гонадолиберины (ЛГ/ФСГ-РГ) стимулируют секрецию гонадотропинов. Тиролиберин (ТТГ-РГ) повышает секрецию ТТГ, а также пролактина. Соматолиберин усиливает секрецию СТГ, а пролактолиберин — пролактина. Соматостатин (СТГ-ингибирующий фактор) тормозит секрецию гормона роста и пролактина. В регуляции функции аденогипофиза принимают участие и другие гипоталамические факторы (дофамин, вазоактивный интестинальный пептид и др.), которые можно рассматривать как рилизинг-гормоны.

**Эпифиз** (шишковидная железа) в основном секретирует **мелатонин**. Мелатонин играет ключевую роль в регуляции бесчисленного количества циркадных ритмов. Один из наиболее хорошо изученных эффектов мелатонина — регуляция репродуктивной функции у животных. У человека роль шишковидного тела в репродукции изучена недостаточно.

**Гонады** — железы смешанной секреции, образуют половые клетки, синтезируют гормоны, контролирующие репродуктивную функцию. Яичники (женские железы) и семенники (мужские железы) формируются в эмбриогенезе из общего зачатка и имеют сходный спектр секретируемых гормонов.

**Яичники** представлены тремя типами клеточных элементов. В фолликулярную фазу полового цикла гормоны секретируются клетками

внутренней (тека фолликула) и зернистой оболочек. Основными гормонами теки являются андрогены — **тестостерон** и **андростендион**, которые частично секретируются в кровь и оказывают стимулирующее действие на репродуктивный тракт и половое поведение. Значительная часть андрогенов из теки поступает в расположенные рядом клетки зернистой оболочки, где превращаются в **эстрогены (эстрадиол, эстрон и эстриол)**. В зернистых клетках образуются также **ингибин, активин, антимюллеров гормон (АМН)**. Ингибин и активин участвуют в формировании системы обратной связи «гонады—гипофиз». В лютеиновую фазу овариального цикла и при беременности основными источниками гормонов в яичниках становятся желтые тела — клеточные образования, возникающие на месте овулировавших фолликулов. В желтых телах образуются **эстрогены** и **прогестины (прогестерон и его производные)**. Прогестины обеспечивают возможность имплантации зародыша и сохранение беременности.

**Семенники** состоят из клеток Лейдига, образующих андрогены, и клеток Сертоли, продуцирующих эстрогены, активин, ингибин и АМН. Андрогены формируют и поддерживают репродуктивный тракт, стимулируют сперматогенез и определяют половое поведение. Гормоны клеток Сертоли выступают в роли паракринных стимуляторов. Кроме того, АМН у лиц генетически мужского пола приводит к дегенерации парамезонефрального (мюллерова) протока, который в женском организме является зачатком фаллопиевых труб, матки и верхней части влагалища.

**Надпочечники** — парный орган, состоящий из двух эндокринных желез — коры и мозгового слоя.

**Кора надпочечников** секретирует минералокортикоиды (альдостерон), глюкокортикоиды (кортизол и кортикостерон), андрогены (дегидроэпиандростерон). **Глюкокортикоиды** предохраняют организм от стресса, шока, воспалений и оказывают влияние практически на все виды обмена веществ в организме, выполняя жизненно важные функции. **Минералокортикоиды** оказывают влияние на обмен солей и воды, поддерживают кровяное давление. Биологические эффекты надпочечниковых андрогенов в физиологических условиях не играют существенной роли, за исключением этапа адренархе в половом развитии.

**Мозговое вещество надпочечников** является источником продукции катехоламинов (**адреналина** и **норадреналина**). Они участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена, деятельности сердечно-сосудистой системы, терморегуляции. Катехоламины являются важнейшими

трансммитерами центральной и периферической нервных систем, участвуют в регуляции острых адаптивных реакций организма на стрессовые воздействия.

**Щитовидная железа** содержит два типа эндокринных клеток. Фолликулярные клетки — источник йодсодержащих гормонов (**тироксина и трийодтиронина**) — стимуляторов энергетических обменных процессов, дифференцировки и роста клеточных структур. В парафолликулярных клетках образуется гормон **кальцитонин**, снижающий уровень кальция в крови за счет стимуляции минерализации кости и экскреции кальция с мочой.

**Околощитовидные железы** секретируют **паратгормон** — гормон, повышающий уровень кальция в крови и стимулирующий выведение фосфата с мочой.

**Поджелудочная железа** — орган смешанной секреции. Гормоны продуцируются в островках Лангерганса. Источником инсулина являются  $\beta$ -клетки. Инсулин — единственный в организме гормон, снижающий уровень глюкозы в крови. Кроме того, инсулин стимулирует анаболические и ростовые процессы. В  $\alpha$ -клетках образуется глюкагон, регулирующий углеводный и липидный обмен. В D-клетках синтезируются соматостатин и панкреогастрин. Соматостатин регулирует функции  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, панкреогастрин стимулирует секрецию кислоты в желудке.

**Желудочно-кишечный тракт** является источником ряда гормонов, обеспечивающих процессы пищеварения. Эндокринные клетки ЖКТ рассеяны между клетками, осуществляющими пищеварение. В желудке образуется гастрин, стимулирующий желудочную секрецию. В тонком кишечнике образуются глюкагон и его варианты (глюкагоноподобный пептид, энтеро-глюкагон, глицентин). Секретин стимулирует отделение панкреатического сока. Холецистокинин активизирует желчеотделение. Гастроингибирующий пептид (ГИП) тормозит желудочную секрецию. Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) регулирует кровоток в ЖКТ, а также секрецию инсулина. Мотилин стимулирует перистальтику кишечника.

**Адипоциты белого жира** секретируют гормон лептин, осуществляющий негативный контроль потребления пищи и стимулирующий обмен энергии, а также резестин и адипонектин, регулирующие чувствительность тканей к инсулину.

**Гепатоциты** синтезируют инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), оказывающий ростовое и анаболическое действие, являясь посредником эффектов гормона роста. В печени происходит превращение витамина D<sub>3</sub>



в гормонально-активную форму — 25-гидроксихолекальциферол. В печени происходит образование гормонально-активных форм ретинола, стимулирующих рост и дифференцировку клеток.

**В почках** формируется гормонально-активная форма витамина D<sub>3</sub> — кальцитриол — гиперкальциемический фактор, стимулирующий реабсорбцию кальция фосфата из первичной мочи. Около клубочковый комплекс почек секретирует ренин, участвующий в системе регуляции секреции альдостерона.

Гормональное соединение может выполнять свою регуляторную функцию лишь в том случае, если оно постоянно подвергается инактивации. При этом данный гормон может претерпевать различные превращения, приводящие к изменению его биологической активности.