

Соматотропная функция гипофиза

17

Гормон роста	143
Соматотропин-рилизинг фактор	145
Соматостатин-14	145
Инсулиноподобные факторы роста I и II	145
Белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста	146
Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста	146

сокращения раздела:

GH – гормон роста

GH-RH – соматотропин-рилизинг фактор

IGF – инсулиноподобные факторы роста

IGFBP – IGF связывающий белок

Патология роста занимает одно из ведущих мест среди всех эндокринных заболеваний в детском возрасте. Многообразие нозологических форм задержки роста, резко выраженный полиморфизм создают существенные трудности в процессе дифференциальной диагностики и, соответственно, в лечении этих заболеваний. В течение внутриутробного развития основное регулирующее влияние оказывают генетические факторы. После рождения ребенка их влияние снижается, основную роль приобретают гормональные воздействия. От 3 лет до пубертатного периода ведущая роль принадлежит соматотропному гормону, или гормону роста, который обеспечивает линейный рост за счет усиления деления клеток. С началом пубертата рост ребенка увеличивается за счет воздействия половых гормонов, прежде всего андрогенов, которые ускоряют дифференцировку костной ткани больше, чем линейный рост.

Кортикостероиды оказывают отрицательный эффект на рост ребенка. В случае нарушения какого-либо звена в системе регуляции у детей развиваются серьезные нарушения роста и физического развития, часто сочетающиеся с нарушениями полового развития. Среди всех гормонов, определяющих рост ребенка, ключевыми являются гормон роста (GH) и тканевые ростовые факторы, главным образом, инсулиноподобные факторы роста (IGF). У детей и подростков основным эффектом этих регуляторов является стимуляция продольного (линейного) роста трубчатых и в меньшей степени губчатых костей. Помимо этого, GH участвует в системе регуляции метаболизма костной ткани. Дефицит GH в детском возрасте проявляется сочетанием клинических, антропометрических, рентгенологических, гормональных, генетических и метаболических нарушений и может быть обусловлен: полным/частичным отсутствием секреции гормона,

секрецией патологического GH или снижением уровня IGF. Для достижения оптимального конечного роста основными моментами являются: ранняя диагностика соматотропной недостаточности, раннее начало терапии и адекватные дозы препарата GH, выполнение пациентом рекомендаций врача по лечению. Доказано, что рано начатое адекватное лечение позволяет достичь генетически прогнозируемых показателей роста, при этом одним из основным факторов является правильно подобранная доза препарата.

Гормон роста (GH)

GH (соматотропный гормон, соматотропин) – полипептид с м.м. ~22кДа, состоящий из 191 АК и секретируемый аденогипофизом. GH выделяется в кровь под воздействием гипоталамических соматотропин-рилизинг фактора (GH-RH) и соматостатина. Время и

17

частота выделения регулируются соматостатином, в то время как количество выделяемого GH регулируется GH-RH (рис.). Тканевые эффекты GH опосредуются через IGF-1, который синтезируется в печени, а также образуется непосредственно в органах-мишенях (в частности, в области эпифизарной ростовой пластинки). В последние годы третьим важным регулятором секреции GH признан грелин, который действует на уровне как гипоталамуса, так и гипофиза. Грелин, секретируемый преимущественно желудком, вызывает чувство голода и участвует в адаптивном ответе на потерю веса (т.е. увеличение уровня в ответ на потерю веса приводит к повышенному потреблению пищи). Эффект грелина опосредуется через рецептор, стимулирующий секрецию GH.

Регуляция секреции гормонов гипоталамуса и гипофиза

GH – анаболический гормон, он стимулирует синтез белков, митоз клеток и усиливает липолиз, повышая освобождение свободных жирных кислот. Он также ускоряет транспорт глюкозы и способствует накоплению гликогена. Расстройства, вызванные гипосекрецией, включают остановку развития и недостижения потенциала роста. Гиперсекреция связана с гигантизмом и акромегалией. Акромегалия может быть связана также с гиперсекрецией GH-RH.

Развитие гипофизарного нанизма (карликовости) в подавляющем большинстве случаев связано с недостаточностью соматотропной функции передней доли гипофиза. Нарушение продукции GH гипофизом обусловлено, как правило (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 краниофарингиомой, саркоидозом, токсоплазмозом и аневризмами сосудов головного мозга.

Многие факторы влияют на скорость секреции GH, включая период бодрствования, упражнения, стрессы, наличие гипогликемии, эстрогены, кортикостероиды и др. Так как не все люди с акромегалией имеют завышенные значения базового уровня GH, разовое определение гормона дает мало информации. Важное значение придают тестам супрессии, основанным на глюкозотолерантности. Наиболее широко распространен инсулин-толерантный тест. Пропанолол или эстроген иногда даются в сочетании как первичный стимул для усиления чувствительности. Многие исследователи для первоначальной диагностики дефицита GH используют наиболее простой и относительно свободный от побочных воздействий тест с интенсивными физическими упражнениями, особенно у детей. При дальнейшем

исследовании субнормальный ответ GH на вызванную инсулином гипогликемию должен быть подтвержден с помощью других провокационных тестов (например, стимуляция глюкагоном, L-ДОПА, аргинином или клоидином), поскольку около 20% здоровых людей могут не отвечать на инсулин. Большинство авторов предлагает использовать все стимулирующие тесты, а диагноз ставить в контексте с клинической картиной. Для диагностики частичного дефицита GH, не обнаруженного с помощью стимулирующих тестов, применяется постоянный или интермиттирующий забор крови для определения GH в течение суток. Большинство заболеваний с дефицитом GH сопровождаются нарушением суточного ритма секреции. Для уточнения диагноза содержание GH исследуют с интервалом 1-2 месяца. Концентрация GH в крови может снижаться у детей с первичным гипотиреозом. Важную информацию дает проба с ТРГ (тиротропин-релизинг гормон). В норме ТРГ не влияет на секрецию GH, однако у больных с акромегалией введение ТРГ в 90% случаев существенно увеличивает его содержание в крови. У всех девочек с низкорослостью, даже младшего возраста, должен быть исследован кариотип вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматики синдрома Шерешевского-Тернера. При акромегалии определение GH в сыворотке крови в динамике заболевания необходимо для оценки эффективности консервативной терапии и радикального хирургического лечения. Медикаментозная терапия акромегалии считается адекватной в случае, если уровень GH не превышает 10 нг/мл.

В процессе лечения препаратами GH в обязательном порядке проводятся мониторинг показателей роста и скорости роста, оценка гормонального статуса (в первую очередь, свободный или общий тироксин крови, кортизол) и липидного обмена (холестерин, его фракции, триглицериды), уровней глюкозы, IGF-I и связывающего IGF белка-3 (IGFBP-3). Оценка костного возраста необходима для определения остающегося ростового потенциала до достижения пациентом окончательного роста. Проведение МРТ головного мозга показано пациентам с синдромом Шерешевского-Тернера, нейрофиброматозом 1 типа, детям с гиперплазией гипофиза вследствие мутаций в гене PROP-1. Лечение препаратами GH прекращается при достижении конечного роста (при закрытии «зон роста») либо при достижении пациентом желаемого роста. При достижении конечного роста рекомендуется проведение тестов на наличие соматотропной недостаточности (ре-тестирование) и продолжение терапии GH в меньших (метаболических) дозах.

Совсем недавно была выделена в самостоятельную нозологическую группу недостаточность GH у взрослых, которая клинически проявляется увеличением массы тела, снижением количества жидкости в

организме и минеральной плотности костей. Определение IGF-1 в качестве критерия недостаточности GH у взрослых не проводят из-за значительной вариабельности референсных величин.

Соматотропин-рилизинг фактор (GH-RH)

GH-RH вырабатывается гипоталамусом и стимулирует высвобождение GH гипофизом. Гиперсекреция GH-RH – редкая причина акромегалии. Избыточная выработка GH-RH может быть вызвана опухолью гипоталамуса или, более часто, периферическими опухолями. Хроническая стимуляция гипофиза GH-RH вызывает гиперплазию гипофиза, которую нельзя отличить от соматотропин-секретирующей опухоли гипофиза с помощью визуальных методов исследования. Определение уровня GH-RH в крови используется при дифференциальной диагностике опухоли гипофиза от эктопической гиперсекреции GH-RH.

Соматостатин-14

Соматостатин – пептид из 14 АК, обнаруженный в гипоталамусе, поджелудочной железе, слизистой желудка и кишечнике. Время и частота выделения GH регулируются соматостатином. Соматостатин служит мощным ингибитором гипофизарных, панкреатических и ЖКТ гормонов. В крови соматостатин быстро распадается, имея очень короткий период полужизни (1-4 мин.). Некоторые опухоли сочетаются с повышенными уровнями пептида в плазме.*

Инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II)

IGF-I и -II – сывороточные факторы, относящиеся к семейству инсулина и известные соответственно как соматомедины С и А. Они представляют собой одноцепочечные полипептиды с м.м. 7,5 кДа, обладающие гомологией до 65%. IGF-I и -II имеют соответственно 43 и 41% гомологии с инсулином. Эти факторы роста широко распространены во многих тканях и действуют через аутокринные/паракринные механизмы. Они связываются со специфическими рецепторами, а также с рецепторами для некоторых других факторов роста в крови, цереброспинальной и амниотической жидкости. IGF в крови человека циркулируют в виде белкового комплекса с м.м.150 кДа, состоящего из IGFBP-3 (м.м. 50 кДа), молекулы IGF-I или IGF-II и кислотно-лабильной субъединицы (ALS). Высокий уровень IGF найден в цереброспинальной жидкости, куда он секретруется лептоменингеальными клетками. Небольшое количество IGF-I и -II циркулируют в крови в ассоциации с другими белками и менее 5% IGF-I оста-

ется в свободной форме. Полагают, что биологическая активность характерна для свободной фракции IGF-I.

Уровень IGF-II в 4 раза выше, чем количество IGF-I. Концентрация IGF-I в сыворотке зависит от возраста и пола, увеличиваясь от момента рождения до середины пубертатного периода, затем снижается и остается относительно стабильной в течение взрослой жизни. Уровни IGF не изменяются в течение дня.

IGF обеспечивают пролиферацию и дифференцировку клеток и обладают инсулиноподобным действием. IGF-I описан как один из регуляторов постнатального развития. Функции IGF-II не очень ясны, но показано его участие в росте и развитии эмбриона и плаценты. Клетки некоторых злокачественных опухолей экспрессируют IGF, подтверждая тем самым их значение в озлокачествлении и росте опухолей. В крови и других биологических жидкостях IGF связываются со специфическими белками, которые выполняют функцию модуляторов их активности. В настоящее время известно шесть различных связывающих белков – IGFBP-1-6.

Основным фактором, усиливающим продукцию IGF-I, является GH. Напротив, продуцирование печеночными IGF-II не зависит от уровня GH в крови. Концентрации IGF-I и -II пропорциональны уровню сывороточного IGFBP-3.

При акромегалии концентрация IGF-I в крови постоянно увеличена, поэтому его содержание служит более достоверным критерием диагностики заболевания, чем уровень GH. Уровень IGF-I может являться показателем тяжести акромегалии и эффективности проводимого лечения. Наиболее важную информацию этот тест позволяет получать у больных с активным заболеванием и относительно низким базальным уровнем GH. Исследование IGF-I имеет важное значение у больных с подозрением на акромегалию, у которых после введения глюкозы уровень GH снижается до нормы. Низкий уровень IGF-I в плазме используется как диагностический маркер дефицита GH, хотя значительная часть детей с дефицитом этого гормона может иметь уровень IGF-I в нормальном диапазоне, а нормальные дети могут иметь низкий уровень IGF-I. Определение концентрации IGF-I используется в мониторинге быстрого или длительного ответа при терапии GH. Всем детям, у которых уровень IGF-I снижен, могут быть проведены провокационные тесты высвобождения GH при отсутствии видимых причин для задержки роста. Дети, у которых уровень IGF-I снижен, должны находиться под наблюдением.

IGF-I, свободный (fIGF-I)

Недавно стало возможным исследование «свободного» IGF-I, который, теоретически, и есть биологически активная фракция. Хотя существование

* См. главу «Онкомаркеры», стр. 208

истинно fIGF в плазме до настоящего времени обсуждается, фармакокинетическое исследование показало, что небольшой процент IGF-I в плазме не связан с IGFBP. fIGF-I также можно обнаружить в слюне. Вероятно, определяемая величина fIGF-I есть комбинация истинно свободного IGF-I и фракции IGF-I, которая образуется при определенных условиях в результате диссоциации комплекса IGF-I с IGFBP. Доказательством этого служит тот факт, что экзогенное введенный IGF-I почти немедленно связывается с низкомолекулярными IGFBP-ми, образуя высокомолекулярный третичный комплекс. Третичный комплекс уже не может легко диссоциировать и не взаимодействует с экзогенно добавленным IGF или IGFBP-3. С другой стороны, низкомолекулярные комплексы имеют высокую скорость диссоциации и могут быть источником для измеряемого fIGF-I.

ЗАО «БиоХимМак» предлагает иммуноферментный набор на основе высокочувствительного метода с применением антител к двум различным сайтам IGF-I, что позволяет обнаружить чрезвычайно низкие уровни этого фактора. Тест-система может использоваться как «прямой» метод для измерения диссоциирующей фракции IGF-I. С помощью данного набора можно определить IGF-I в образцах, которые имели IGF-I-IGFBP комплексы, предварительно удаленные из пробы, например, с помощью ультрафильтрации или другими методами.

Белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1)

IGFBP-1 общий и нефосфорилированный – являются фосфопротеинами. IGFBP-1 первоначально синтезируется в печени, затем специфически связывается и мо-

дулирует активности IGF-I и -II. Роль IGFBP-1 до конца не изучена, но предполагают, что он вовлечен в регуляцию уровня глюкозы. Показано, что IGFBP-1 приводит как к ингибированию, так и к увеличению активности IGF. Это можно объяснить тем, что IGFBP-1 по-разному фосфорилирован. Существуют 5 различных форм IGFBP-1 в зависимости от степени фосфорилирования и локализации в тканях, а именно, в сыворотке, амниотической жидкости, культуре клеток. Показано, что нефосфорилированный IGFBP-1 имеет в 4-6 раз ниже сродство к IGF по сравнению с фосфорилированным IGFBP-1. Уровень IGFBP-1 обратимо зависит от концентрации инсулина и не зависит от уровней GH и глюкозы. Оценка IGFBP-1 может быть полезна для научных исследований как маркер действия инсулина и функционального состояния гепатоцитов.

Белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3)

IGFBP-3 – основной связывающий белок для IGF-I и -II в сыворотке человека в постнатальный период. Является компонентом комплекса с м.м. 150 кДа, состоящего, помимо IGFBP-3, из IGF и кислотно-лабильной субъединицы (ALS). В нормальной сыворотке молярная концентрация IGFBP-3 пропорциональна молярной концентрации общего IGF (I и II). Показано, что уровень общего IGF сильнее зависит от концентрации GH, чем уровни IGF-I и -II по отдельности. IGFBP-3 является GH-зависимым. Однако IGFBP-3 в меньшей степени зависит от возраста по сравнению с IGF-I. При недостатке GH уровень IGFBP-3 низкий. При недостатке рецепторов для GH (при синдроме Ларона, болезни печени, в присутствии анти-GH антител, при голодании) уровень IGFBP-3 также понижается, даже в присутствии повышенной концентрации GH. Оценка уровня IGFBP-3 является полезным диагностическим тестом при исследовании GH-зависимых болезней.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



Кат.№	Производитель	Наименование, количество/упаковка
749-1900	DBC	Гормон роста, 96
AC-27	IDS	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I (без экстракции), 96
449-2800	DSL	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I (без экстракции), 96
449-9400	DSL	IGF-I, инсулиноподобный фактор роста-I, свободный, 96
449-2600	DSL	IGF-II, инсулиноподобный фактор роста-II (без экстракции), 96
449-7800	DSL	IGFBP-I, белок-I, связывающий инсулиноподобный фактор роста, 96
449-6600	DSL	IGFBP-3, белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, 96
AC-19	IDS	IGFBP-3, белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста, 96
S-1172	Peninsula	Соматотропин-рилизинг фактор (с экстракцией), 96
S-1152	Peninsula	Соматостатин-14 (без экстракции), 96