

О.В. Большова, к.м.н., керівник відділу дитячої ендокринної патології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Гормональна система росту

Продовження. Початок у «Педіатрія. Акушерство. Гінекологія», №4, 2010 р.

Доведено вплив ГР на білковий, вуглеводний, жировий і водно-електролітний обмін.

ГР має анаболічну дію, підсилює синтез білка, не впливаючи на протеоліз, збільшує кількість клітин у м'язовій тканині, сприяє затримці азоту в організмі. ГР виявляє виражену ліполітичну дію, збільшуючи кількість адипоцитів, і поряд з цим володіє деякими ефектами, спрямованими на зменшення розмірів зрілих адипоцитів, що в остаточному підсумку приводить до зменшення загальної обсягу жирової тканини. Крім того, у жировій тканині ГР пригнічує активність ферменту ліпопротеїліпази, що гідролізує тригліцериди ліпопротеїнів до неестерифікованих жирних кислот, які потім повторно естерифікуються і відкладаються в адипоцитах.

ІФР-1, який секретується печінкою, вважається медіатором біологічної дії ГР.

Молекула ІФР-1 є простим поліпептидним ланцюгом, який включає 70 амінокислотних залишків, а ІФР-2 – 67 амінокислотних залишків. Домен, гомологічний С-пептиду проінсуліну, у молекулах ІФР коротший і складається тільки з 12 амінокислотних залишків. Ген, який кодує синтез ІФР-1, локалізується на 12 хромосомі, а ген, що кодує ІФР-2, – на 11 хромосомі проксимальніше й у безпосередній близькості від гена, який кодує інсулін. Показано, що експресія мРНК ІФР-1 та ІФР-2 відбувається вже в ембріона людини на 16-20-й тиждень вагітності. Концентрація мРНК ІФР-2 у цей період у печінці, нирках, кишечнику, шкірі та підшлунковій залозі вища, ніж рівень мРНК ІФР-1. У дорослої людини експресія гена ІФР-2 у печінці значно вища, ніж в інших тканинах. У період ембріонального життя уміст ІФР-1 у сироватці крові низький і після

пологів відзначається поступове його наростання, досягаючи максимуму в пубертатний період, коли його рівень відповідає значенням, які спостерігають у хворих на акромегалію. У дорослому віці уміст ІФР-1 у сироватці крові залишається достатньо стабільним і має тенденцію до зниження в осіб літнього віку. Концентрація ІФР-1 у сироватці крові має пряму кореляцію з умістом ГР у крові. Більше того, уміст ІФР-1 у сироватці крові є більш чутливим і більш стабільним індексом, що відображає секрецію ГР в організмі. Зміни рівня ІФР-1 у сироватці крові спостерігають паралельно зі змінами білка, який зв'язує ГР, відображаючи швидкість їхньої продукції у печінці. Таким чином, уміст ІФР-1 у сироватці крові регулюється концентрацією ГР і відображає соматотропну функцію гіпофіза. Це стосується також ІФР-2, його уміст у сироватці крові протягом усього життя піддається незначним коливанням.

ІФР-1 та ІФР-2 циркулюють у крові у зв'язаному з різними специфічними білками стані, залежно від білка, який зв'язав ІФР, різко змінюється біологічна активність такого комплексу.

Таким чином, ГР чинить біологічну дію через утворення соматомединів (ІФР-1 та ІФР-2), які синтезуються у печінці й інших периферичних тканинах і є посередниками анаболічного та ростового впливів ГР. Останній чинить дію шляхом гормонального, паракринного або аутокринного механізмів.

Недостатність секреції ГР, викликана зазначеними порушеннями гіпоталамічної ділянки, призводить до недостатнього синтезу ІФР у печінці, який здійснює периферичну дію гормону. У деяких випадках причиною низькоростості може бути недостатність утворення ІФР-1 за нормального рівня ІФР-2, котрий, як відомо, має незначно виражену біологічну активність.

Особливо змінюється співвідношення ГР/ІФР-1 у пубертатний період, яке у здорової популяції характеризується різким підвищенням рівня ІФР-1 у сироватці крові, чим зумовлено збільшення швидкості росту.

Сучасні методи дослідження дозволили встановити, що причиною низькоростості може бути недостатність або відсутність рецепторів до ІФР-1 або їх дефект на післярецепторному рівні. Зниження або відсутність зв'язування ізотопних форм ІФР-1 у різних тканинах свідчить про патологію рецепторів. Про наявність пострецепторного дефекту в дії ІФР-1 свідчить нормальне зв'язування ІФР-1 фібробластами у разі зниження або відсутності поглинання амінокислот цими тканинами.

Затримка росту також може спостерігатися при захворюваннях печінки (зменшується кількість клітин, які секретують ІФР-1 і ІФР-2; рівень їх у сироватці крові знижений, а ГР – підвищений) і нирок (азотемія блокує механізм синтезу ІФР-1 у печінці), у разі недостатнього білкового харчування (низький рівень ІФР-1 і високий рівень ГР у сироватці крові; у разі поновлення нормального харчування ці показники нормалізуються).

Соматостатин – інгібітор ГР – існує в тканинах у декількох біологічно активних формах. Причому соматостатин-14 виявляється в основному в нервовій системі, а соматостатин-28 – у шлунково-кишковому тракті (переважно в товстому кишечнику і підшлунковій залозі). Соматостатин виконує функцію не тільки гормону, а й нейропередавача або нейромодулятора, чинить пряму дію на центральну нервову систему. Соматостатин має ряд властивостей, зокрема інгібує секрецію ГР і його відповідь на всі стимулюючі фактори, впливає на амплітуду його секреторного піку, рівень тиреотропного



О.В. Большова

гормону, інсуліну, глюкагону, гастрину, секретину, реніну; викликає зменшення моторики шлунка, абсорбції в кишечнику, зниження секреції і транспорту жовчі (van Duynvenoorde H.A. et al., 2010).

ГР підсилює синтез і збільшує вміст соматостатину в гіпоталамусі. Доведено наявність позитивного механізму зворотного зв'язку між ГР і соматостатином. Припускають, що соматостатин чинить інгібуючий ефект безпосередньо на функції нейронів, які містять ГР-РГ (Wilson J.D., Foster D.W., 1992).

Разом з ГР-РГ соматостатин підтримує фізіологічний ритм секреції ГР: якщо ГР-РГ визначає амплітуду секреторного імпульсу ГР, то соматостатин модулює час його виникнення, що збігається з припиненням інгібуючої дії цього нейропептиду на соматотрофи (Saito H. et al., 2010).

Інсулін

Значення інсуліну для росту організму відоме давно. Доведено, що за тривалої декомпенсації цукрового діабету 1 типу в дітей виникає відставання в рості та статевому розвитку, незважаючи на підвищений рівень ГР у крові. Навіть за дефіциту ГР інсулін може викликати пришвидшення росту внаслідок своїх анаболічних властивостей,

Анкета читателя

Здоров'я України®

Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер «Педиатрия»?

Назовите три лучших материала номера

1.
2.
3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера «Педиатрия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медицина газета «Здоров'я України»,
ул. Народного Ополчения, 1, г. Киев, 03151.

Укажите сведения, необходимые для отправки
тематического номера «Педиатрия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район

улица

корпус

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

а також сприяти виділенню соматропіну (інсулінова гіпоглікемія). У дітей, народжених від матерів з цукровим діабетом, відзначають гіперплазію острівців Лангерганса, гіперінсулінізм, підвищену масу і довжину тіла. Інсулін впливає майже на всі види обміну речовин – вуглеводів, жирів, білків, електролітів, збільшує транспорт глюкози, білка й інших речовин через мембрану клітини.

В умовах інсулінової гіпоглікемії рівень ГР у крові підвищується, на цьому заснована функціональна проба вивчення стимульованої секреції ГР при деяких патологічних станах (Касаткіна Э.П., 1999).

Інсулін може безпосередньо стимулювати ріст навіть за відсутності ГР. Є спостереження, які свідчать про те, що гіперінсулінізм, що має місце у деяких випадках перед маніфестацією цукрового діабету 1 типу, може чинити таку дію на ріст дитини (Williams R.M., Dunger D.B., 2006). Подібну дію можуть чинити високі дози інсуліну, які вводять тривалий час (Simpson H.L. et al., 2004).

Тиреоїдні гормони

Тироксин і трийодтиронін відіграють визначну роль у післянатальному рості дитини. При цьому ростовий ефект мають фізіологічні дози тиреоїдних гормонів тільки при гіпотиреозі, аплазії чи гіпоплазії щитоподібної залози плода.

Для цього ефекту необхідна нормальна секреція ГР. У досліджах на тваринах встановлено, що дія тиреоїдних гормонів синергічна до дії ГР (Giustina A., Wehrgenb W.B., 1995). При дефіциті ГР тиреоїдні гормони стимулюють процес дозрівання кісткової тканини. При уродженому гіпотиреозі у дітей відзначають виражене відставання у рості, кістковий вік різко відстає від паспортного (на 3-5 років і більше).

Основний ефект тиреоїдних гормонів проявляється на рівні зростаючого хряща, крім того, тироксин відіграє певну роль у мінералізації кісткової тканини (Williams G.R., 2009).

Тиреоїдні гормони впливають на синтез білка і ріст клітин, стимулюють синтез РНК у ядрі, активують тканинне дихання. Вони

мають велике значення для розвитку плода, росту і диференціювання тканин, впливаючи на усі види обміну речовин. Підсилюючи процеси метаболізму, тиреоїдні гормони підвищують потреби організму у ферментах і вітамінах.

Кортикостероїди

Механізм дії кортикостероїдів на ріст дитини до кінця не з'ясовано. Затримка росту може бути викликана зниженням секреції ГР, безпосереднім впливом на ріст хряща або поєднанням декількох факторів. Глюкокортикоїди можуть бути антагоністами ГР, впливаючи на утворення чи дію соматомединів (Miracle X. et al., 2008; Newnham J.P., Jobe A.H., 2009; Torrance H.L. et al., 2009).

Клінічні дані свідчать про пригнічувальну дію кортикостероїдів на ріст пацієнта (тривале лікування препаратами кори надниркових залоз, синдром Іценко-Кушинга, адреногенітальний синдром) (Simmonds J. et al., 2010; Dias R.P. et al., 2010; Bonfig W., 2009; Bizzarri C., 2009).

Нещодавно доведено наявність глюкокортикоїдних рецепторів у проліферуючих зонах ростових пластинок, а також те, що глюкокортикоїди пригнічують ріст, викликаючи модифікацію сигнального шляху ГР-ІФР-1 на різних рівнях (Guercio G. et al., 2009). Крім того, що глюкокортикоїди, пригнічуючи вивільнення ГР з гіпофіза, знижують кількість ІФР-1, мітохондріальної РНК у ростових пластинках, вони також пригнічують синтез ДНК, викликаний ІФР-1 (Ahmed S.F., Savendahl L., 2009; Olney R.C., 2009). ГР та ІФР-1 здатні знижувати катаболічні ефекти хронічного застосування кортикостероїдів, зменшуючи масу тіла та збільшуючи лінійний ріст дитини (Maugas N., 2009). Глюкокортикоїди здатні модифікувати рівні тиреоїдних гормонів (місцево), можуть робити свій внесок у контроль рівня T_3 у ростовій пластинці. Таким чином, глюкокортикоїди викликають затримку росту не лише у зв'язку з прямим ефектом через рецептори до глюкокортикоїдів, які розташовані в ростовій пластинці, а й за рахунок

взаємодії з іншими рістмодифікуючими сигнальними шляхами.

Інші гормони

Андрогени продукуються в корі надниркових залоз осіб обох статей і в насінниках у чоловіків, мають виражений анаболічний ефект, а саме – підвищують синтез білка, затримують виділення азоту, електролітів, фосфатів, сульфатів (Li J., Al-Azzawi F., 2009; Shahani S. et al., 2009; McCarthy M.M., 2010).

Андрогени пришвидшують темпи росту дітей і підсилюють диференціювання кісткової тканини, причому їхня дія в основному виявляється під час фетального життя і пубертатного стрибка росту (Patrao M.T. et al., 2009). Допоміжним фактором впливу тестостерону на метаболізм білків, стимуляцію росту й андрогенізацію виступає ГР.

Естрогени чинять більш слабкий вплив на дозрівання кісток, ніж андрогени й анаболічні стероїди, не володіють анаболічним ефектом, не мають стимулюючого впливу на ріст, а також пригнічують ріст хряща в довжину і ширину (Bourguignon J.P., 1991; Jensen E.V. et al., 2010).

Гіперпродукція естрогенів (наприклад, у разі пухлини яєчників) призводить до пришвидшення статевого дозрівання, при цьому ріст і кістковий вік дитини помірно пришвидшені (Петеркова В.А. і соавт., 2003). Знижена функція яєчників може стати причиною незначного уповільнення дозрівання кісткової тканини (Дедов І.І. і соавт., 2002).

Паратгормон секретується головними й ацидофільними клітинами щитоподібних залоз, впливає на ріст дитини за рахунок його участі у підтримці постійного рівня іонізованого кальцію у крові (разом з кальцитоніном і вітаміном D) (Mitchell D.M., Jupinker H., 2010; Sato K., 2010; Bianchi M.L. et al., 2010). Доведено роль паратгормону як імунологічного медіатора (Geara A.S. et al., 2010).

Діти, які страждають на уроджений гіпаратиреоз, зазвичай відстають у рості від своїх однолітків (Ventz M., Quinkler M., 2010).

В останні роки встановлено, що вітамін D вступає в активну взаємодію з проліферативними клітинами зростаючого хряща,

які утворюють матрицю (Holick M.F., 2010; Norman A.W., Bouillon R., 2010).

Вітамін D впливає на біохімічні процеси, пов'язані з утворенням органічної матриці. Крім того, вітамін D (особливо його активний метаболіт $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) активує систему переносу кальцію. При гіповітамінізмі D у хрящовій матриці не відкладаються солі кальцію, порушуються процеси дозрівання хрящових клітин і проростання судин (L. Nguyen-Yamamoto et al., 2010; Chung W.C. et al., 2010). Вітамін D впливає на масу тіла дитини, ріст і щільність кісткової тканини (E. Ozaydin et al., 2010).

Таким чином, ріст і фізичний розвиток дитини визначаються багатьма ендо- й екзогенними факторами і регулюються своєрідною гормональною системою росту, що забезпечує ріст дитини на різних стадіях її розвитку.

Протягом внутрішньоутробного розвитку основний регулюючий вплив чинять генетичні фактори. Після народження дитини вплив генетичних факторів знижується й основну роль відіграють гормональні впливи. До 3-літнього віку основне значення мають тиреоїдні гормони, які впливають як на лінійний ріст, так і на диференціацію тканин. У віці від 3 років до пубертатного періоду головна роль належить ГР.

Крім тиреоїдних гормонів і ГР, до періоду статевого дозрівання на ріст дитини впливає також інсулін, хоча сила його дії з іншими гормонами порівняно невелика. Однак інсуліну властива пермісивна дія стосовно ГР. З початком пубертатної ріст збільшується за рахунок впливу статевих гормонів, насамперед – андрогенів, які підсилюють диференціювання кісткової тканини більше, ніж лінійний ріст. Кортикостероїди впливають на кінцевий зріст дитини.

У випадку порушення якої-небудь ланки у цій системі регуляції у дитини розвиваються серйозні відхилення в рості та фізичному розвитку.

3

Новости

Дозировка витамина D у детей раннего возраста

Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в своем отчете заявило о большой вероятности передозировки витамина D у детей до года. Данное заявление принято после проведения контрольных тестирований различных форм выпуска. Прежде всего в отчете обращается внимание родителей на возможность передозировки, особенно если используется флакон от одного препарата, а устройство для дозирования от другого. В заключение приводятся рекомендации для родителей, в которых говорится, что перед использованием необходимо обязательно соблюдать следующие условия.

– Препараты должны храниться в соответствующих условиях, и эти условия должны быть обязательно указаны на упаковке или в инструкции.

– Устройство для дозирования должно быть промаркировано в соответствии с указанной в инструкции дозой, а способ использования и дозирования должен быть легко понятен.

– Единицы измерения должны соответствовать назначенным.

– Устройство для дозирования обязательно должно быть в комплекте с препаратом.

– Если ребенок находится на искусственном вскармливании (полном или частичном), необходимо проконсультироваться со специалистом на предмет возможного содержания витамина в питательных смесях.

Следует отметить, что данный документ имеет не нормативный, а рекомендательный характер.

www.fda.gov

Дефицит витамина D и витилиго

В небольшом исследовании ученые обнаружили связь между появлением витилиго и низким содержанием витамина D в организме человека.

Давно известно, что витамин D участвует в сложных процессах обмена кальция и его дефицит может приводить к возникновению остеопороза и рахита. Кроме того, отмечается связь дефицита витамина с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, например тиреоидитом Хашимото, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит.

Витилиго – заболевание, при котором отмечается нарушение пигментации кожного покрова. Патогенез этой патологии остается не до конца изученным. Наиболее частыми причинами возникновения витилиго считают наследственную предрасположенность, нейротрофические изменения в коже и аутоиммунные процессы.

Silverberg и соавт. в небольшом исследовании у 45 пациентов с различными проявлениями витилиго, находившихся под наблюдением на протяжении года, обнаружили небольшое уменьшение содержания витамина D в сыворотке крови. При этом отмечалось отсутствие сезонного увеличения концентрации витамина D, наблюдаемого в летний период у здоровых людей. Также его уровень значительно не менялся у людей в зависимости от возраста, локализации и распространенности процесса. Кроме того, исследователи отметили наличие взаимосвязи между витилиго, сниженным содержанием витамина и другими аутоиммунными заболеваниями.

www.eblue.org

Подготовил Владимир Савченко

Аквадетрим®
Сонце у краплях!

- Профілактика та лікування дефіциту вітаміну D
- Профілактика та лікування рахіту
- Оптиміальне дозування – 500 МО в 1 краплі
- Дітям з 4 тижнів життя

Р.П. МОЗ України №УА/4583/01/01 від 14.06.2005. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Р.П. МОЗ України №УА/9205/01/01 від 23.01.2009. Виробник: Медана Фарма АТ, Польща. Заявник: Медана Фарма АТ, Польща. Повна інформація щодо застосування препарату міститься в інструкції-вкладці. Склад: 1 мл розчину містить: холекальціферолу 15 000 МО. Лікарська форма: Розчин водний для перорального застосування, 15000 МО/мл. Правила відпуску: За рецептом. Представництво ЗФ «ПОЛФАРМА» С.А в Україні та Моголді: вул. Турневецька, 15, оф. 802, м. Київ, 01054. Тел. (044) 461-90-07, факс: (044) 461-93-87, e-mail: office@polpharma.ua, www.polpharma.ua

medana polpharma