

---

---

## Детская эндокринология — научные достижения и перспективы развития

**И. Л. Никитина**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Северо-Западный федеральный медицинский  
исследовательский центр», Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Никитина Ирина Леоровна, ФГБУ  
«СЗФМИЦ» Минздрава России, ул. Ак-  
куратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,  
197341.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
23.07.14 и принята к печати 20.09.14.*

---

---

### Резюме

В публикации представлен обзор результатов наиболее важных научных исследований в области детской эндокринологии, проводимых в мире в последние годы. Приведены современные сведения о молекулярно-генетических, клеточных и протеомных механизмах болезней эндокринных органов у детей, обсуждены персонафицированные подходы к их диагностике и терапии. Проанализирован мировой опыт лечения низкорослости, нарушений формирования пола, болезни Кушинга и других эндокринных расстройств. Обозначены перспективные направления развития детской эндокринологии.

**Ключевые слова:** детская эндокринология, дети, подростки, диабет, низкорослость, нарушение формирования пола.

*Для цитирования: Никитина И. Л. Детская эндокринология — научные достижения и перспективы развития. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):16–26.*

## Pediatric endocrinology — scientific achievements and future directions

I. L. Nikitina

Federal North-West Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor,  
Federal North-West Medical Research  
Centre, 2 Akkuratov street, Saint-Petersburg,  
197341, Russia.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 23 July 2014;  
accepted 20 September 2014.

### Abstract

Review of the most important scientific investigations in the field of pediatric endocrinology performing in the world is presented in the article. Modern data of molecular genetic, proteomic mechanisms of endocrine diseases in children and adolescents are discussed, along with the individual approaches of their diagnostics and treatment. Wide world experience of medical care of hypopituitarism, disorders of sex development, Cushing's disease and other endocrine disorders was analyzed and summarized in the paper. The prospective directions of development of pediatric endocrinology are considered and outlined.

**Key words:** pediatric endocrinology, children, adolescents, diabetes, short stature, disorder of sex development.

*For citation: Nikitina IL. Pediatric endocrinology — scientific achievements and future directions. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(1):16–26.*

Научные исследования последних лет в мире направлены в основном на расширение понимания молекулярно-генетических, эпигенетических, клеточных, протеомных и метаболомных механизмов и основ эндокринной патологии, имея конечной целью создание и внедрение в практику персонализированных подходов к диагностике и терапии отдельных болезней эндокринных желез у детей. Широко проводимые экспериментальные работы помогли уточнить известные и расшифровать новые причины и факторы возникновения расстройств функционирования эндокринной системы, а исследования новых и длительное проспективное наблюдение за эффективностью и безопасностью известных гормональных препаратов стали основой обновления клинических рекомендаций в области педиатрической эндокринологии.

В настоящем обзоре представлены наиболее значительные, на наш взгляд, научные исследования и их результаты по основным разделам детской эндокринологии. Данные базируются на публикациях

в Yearbooks of Pediatric Endocrinology (eds. K. Ong and Z. Hochberg), Pediatric and Adolescent Gynecology (eds. C. Sultan), Pediatric Neuroendocrinology (eds. S. Loche, M. Cappa, L. Ghizzoni, M. Maghnie, M. O. Savage), J. Hormone Research in Pediatrics (2012–2014) и других изданиях, в которых размещены публикации по проблемам детской эндокринологии.

### Диабетология, метаболические расстройства

Продолжающийся рост инцидентной заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа (СД1) делает эту патологию предметом продолжающихся научных исследований. Продолжаются молекулярно-генетические исследования, изучающие роль как единственных генов (моногенные аспекты), так и множества генов (полигенные аспекты), а также влияния эпигенетических факторов. Так, геном-ассоциированные исследования (GWAS) идентифицировали более 40 локусов,

ассоциированных с СД1, однако не было вполне ясно, какова их роль в манифестации СД1. Проведенные в последующем исследования с применением методов интегративной биоинформатики, проведенные в так называемую пост-GWAS эру (Berchtold et al., 2011), позволили идентифицировать 11 кандидатных для СД1 протеинов, из которых наиболее интересен протеин HIP-14 (huntingtin-interacting protein). HIP-14 экспрессируется в бета-клетках и играет ключевую роль в их выживаемости, оказывая протективное действие от процессов преждевременного апоптоза. Снижение HIP-14 определяет потенциальные механизмы цитокин-индуцированного апоптоза бета-клеток при СД1. Значение полученных данных состоит в установлении новых подходов, базирующихся на систематической интеграции генетической информации с протеин-протеиновыми взаимодействиями, означающими, что идентификация соответствующих протеинов может стать целью для превенции и терапевтического вмешательства. Другими исследованиями была установлена роль эпигенетических изменений на транскрипционную активность генов, а именно — получены данные о СД1-специфичных позициях метилирования, определенных как MVPs. Продолжается изучение роли факторов внешней среды, влияющих на метилирование ДНК, в генезе СД1. Среди открытий в области генетики СД1 важным явилось установление генетического дефекта SIRT1, ассоциированного с моногенными формами СД1 [1–3].

Протеомные исследования привели к идентификации 4 новых специфичных для бета-клеток протеинов (DGCR2, GBF1, GPR44, SerpinB10), которые могут быть использованы для диагностических и терапевтических целей, в частности, для оценки специфической иммунореактивности бета-клеток. Кроме того, проведены исследования, направленные на установление биомаркеров прогрессии СД1 в течение первого года после клинической манифестации. Так, установлена корреляция экспрессии гена моноцитов периферической крови (peripheral blood monocyte gene) с гликемическим контролем на 1-м году заболевания СД1 [4]. Продолжаются исследования, в том числе экспериментальные, направленные на изучение трансплантации островков. Так, опубликованы данные о роли альфа1-антитрипсина в редукции воспаления и повышении выживаемости мышей с трансплантатом поджелудочной железы [5]. Изучаются различные аспекты репродуктивной функции в ассоциации с СД1. Была оценена фертильность лиц, заболевших СД1 в детстве — получены ассоциации юного возраста дебюта с проблемами фертильности. Также получены данные

об ассоциации низкого уровня витамина D во время беременности с риском СД1 у потомства [6, 7].

Исследования последних лет направлены на изучение роли микробиоты кишечника на риск СД1. В эксперименте на мышах было показано, что кишечная микробиота влияет на уровень половых гормонов и регулирует риск СД1 у особей, имеющих высокий генетический риск данного заболевания [8]. Продолжаются исследования, направленные на оценку эффективности терапии СД1, в частности, инсулиновых помп и искусственной поджелудочной железы. Много публикаций посвящено изучению возможностей превенции СД1, его осложнений и улучшению прогноза лиц с СД1 [9].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) у детей, включая особенности дебюта, анализ диагностических и терапевтических возможностей, остается предметом исследовательского интереса. Получены данные о более агрессивном развитии осложнений в детском возрасте по сравнению со взрослыми, требующем активного раннего лечения. Изучается новый механизм повреждения бета-клеток при СД2, связанный со снижением экспрессии гормона, вырабатываемого в печени — бетатропина. Бетатропин — новый гормон, роль которого состоит в усилении пролиферации бета-клеток. При инсулинорезистентности активность этого процесса снижается, как было установлено на модели мышей. В эксперименте также было показано, что транзиторная экспрессия бетатропина значительно повышает пролиферацию бета-клеток и улучшает толерантность к глюкозе. Бетатропин рассматривается как потенциальная замена инсулина у пациентов с СД2 [10].

Проведены исследования риска метаболического синдрома у детей. Получены данные о том, что вегетарианская (средиземноморская) диета у детей значительно снижает риск сердечно-сосудистых событий у взрослых. Новые надежды дают сведения о новых терапевтических возможностях, таких, как генная терапия для пациентов с врожденной гиперхолестеринемией. В соответствии с новыми рекомендациями детей следует скринировать на дислипидемию [11].

В мире продолжается изучение генетических причин сахарного диабета, установление корреляций «генотип-фенотип». При некоторых формах (мутации генов АТФ-зависимых калиевых каналов — KCNJ11, ABCC8) подтверждение факта мутации означает персонализированный подход к терапии пациента — перевод его с инсулинотерапии на пероральный прием препаратов сульфонилмочевины. В последние годы научный интерес приобрело изучение фенотипа пациентов с мутацией гена глюкокиназы, инактивирующая мутация

которого приводит к СД (MODY2 или неонатальный диабет), а активирующая — к гиперинсулинизму. Также активно изучается генетика врожденного гиперинсулинизма, установлены новые причинные мутации — гены HNF-4 альфа, MCT и другие. При этом фенотипические особенности вариантов моногенного сахарного диабета остаются крайне вариабельными.

Проведены многочисленные исследования, направленные на изучение влияния ожирения на сердечно-сосудистые и метаболические риски. В четырех проспективных многолетних исследованиях — Bodalusa Heart Study (USA), Muscatine Study (USA), Childhood Determinants of Adult Health (Australia), Cardiovascular Risk in Young Finns Study (Finland) — получены данные о дифференцированном уровне риска. Так, ожирение в детстве, сохранившееся во взрослом возрасте, ассоциировано с высоким риском, в то время как ожирение в детстве, купированное в детстве и отсутствующее во взрослом возрасте, значительно снижает сердечно-сосудистый риск и риск СД2. Индекс массы тела подростка является независимым предиктором СД2 и сердечно-сосудистого риска во взрослом возрасте. Именно эти данные позволили усилить доказательную базу в мотивации детей и подростков на снижение веса в детском возрасте. Также осуществлены многочисленные исследования в сравнительном аспекте наиболее эффективных схем диетотерапии и образа жизни, направленных на снижение и поддержание целевой массы тела, что имеет большое практическое значение [12, 13].

### **Половое развитие, репродуктивная система**

*Новая концепция старта пубертата и поддержания активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси*

Исследования последних лет, ставшие возможными благодаря использованию молекулярных, протеомных, генетических, биоинформационных стратегий в комбинации с системными биологическими подходами, внесли чрезвычайно значимый, во многих отношениях революционный вклад в понимание цепи событий, приводящих к запуску и поддержанию функциональной активности гонадостата в различные возрастные периоды его физиологической активации. Полученные результаты позволили ответить на одни вопросы и значительно приблизиться к пониманию других. Несмотря на то, что большинство исследований носят пока экспериментальный характер, заставляя трансполировать полученные результаты с животных на человека, значение их трудно преувеличить. С позиции современных

представлений, повышение импульсной секреции гонадотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, необходимое для инициации пубертата, опосредуется изменениями межсинаптических и глиально-нейрональных взаимодействий. Координация этих клеточных взаимодействий требует участия (экспрессии) набора генов, иерархически размещенных в пределах данной функциональной сети. Может ли инициация пубертата быть обусловлена активацией единственного гена? Предпринятые попытки поиска мутаций ряда редких генов (GNRHR, QPR54, KiSS1, TAC3, TACR3) не проявили ни один из этих генов в командной позиции, синхронизирующей нейрональные и глиальные связи, влияющие на старт пубертата. Напротив, были получены данные о том, что инициация пубертата контролируется совокупностью генов, занимающих иерархически разные позиции в функциональной сети: гены верхнего эшелона (upstream genes) и гены, экспрессия которых зависит от экспрессии верхних — downstream genes. Идентифицированы 3 группы upstream регуляторных генов, включенных в транскрипционную регуляцию процессов пубертата — OCT2, TTF1, EAP1, расположенных в регионах 14-й хромосомы (14q13 и 14q24.3). Продуктами экспрессии данных генов являются молекулы-мессенджеры, осуществляющие межнейрональные взаимодействия, активирующие высвобождение глутамата, осуществляющего глиа-нейрональный сигналинг. Изучение транскрипционной активности генов-регуляторов пубертата показало значимую роль эпигенетических механизмов в обеспечении пластичности изменения экспрессии данных генов. Известно, что эпигенетические закономерности наследования включают изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, не связанные с изменением последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эпигенетические изменения сохраняются в ряде клеточных делений и могут передаваться следующим поколениям при делении клетки путем мейоза. Наиболее частыми механизмами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов. Гиперметилирование является эпигенетическим маркером репрессии гена, при этом гипометилированные гены транскрипционно активны. При этом эпигенетическая регуляция генов является непредсказуемо циклической и динамичной, в целом определяя высокую пластичность изменений нейральных функций и взаимодействий, включая восстановление памяти, обучаемости клетки, развитие дендритов и другое. Результаты исследований оказались в некоторой степени неожиданными,

так как показали, что целые регионы хромосом в разной степени метилированы с наступлением пубертата. Более специфично наблюдение, что статус метилирования регионов ДНК, окружающих сайты транскрипционного старта индивидуальных генов, снижается при приближении старта пубертата. Гиперметилирование избранных генов (как *upstream*, так и *downstream*) влечет за собой несостоятельность пубертата [14].

Таким образом, новая идея о роли в инициации пубертата иерархической сети генов, регулирующих межнейрональный и глия-нейрональный сигналинг и пластично меняющих транскрипционную активность вследствие эпигенетических изменений, значительно меняет представления о пусковых механизмах активации гонадостата и в свою очередь требует дальнейшего развития и изучения [15].

Другим, революционным в понимании процессов межнейронального взаимодействия, в конечном итоге ведущего к активации импульсной секреции ЛГ-РГ, событием является установление роли наиболее значимых мессенджеров старта пубертата. Основным среди них является кисспептин, относящийся к семейству пептидов, кодируемых геном *KiSS1*, реализующим эффекты через G-протеиновый парный рецептор *GPR54*. Открытые в 2001 году кисспептины до 2003 года рассматривались как супрессоры опухолевого роста при разных типах рака; наиболее важный из группы кисспептинов известен как метастин. В 2003 году de Roux N. и Gemin E. (США) в эксперименте установили новые свойства кисспептина и его рецептора как регулятора репродуктивной системы. Вначале кисспептинам отводилась лишь роль в психологическом контроле репродуктивной системы, однако в настоящее время известны по крайней мере два физиологических направления действия этих биологических трансммиттеров — потенциальное влияние на половую дифференцировку мозга и участия в процессах, посредством которых кисспептины влияют на старт пубертата и контроль метаболических процессов. Ген *KiSS1* относится к числу *downstream*-генов, так как его экспрессия запускается достаточным уровнем эстрогенов. Поэтому кисспептины не являются запускающими механизмами активации гонадной оси, однако на следующих стадиях они играют ключевую роль в межнейрональном сигналинге, обеспечивающем синхронизацию полового развития, взаимодействуя с половыми гормонами и метаболическими факторами — лептином. Чрезвычайно важным является участие кисспептинов в формировании циклической секреторной

активности гонадотропинов и пика овуляторной стимуляции, возможной только у женщин. Повышение уровня кисспептинов установлено также при кратковременной постнатальной активации гонадной оси у младенцев. Экспериментальные данные подтвердили взаимное влияние метаболических факторов — лептина и кисспептинов. Так, негативный энергетический баланс приводил к ингибированию экспрессии гена *KiSS1* у грызунов. В других исследованиях были подтверждены однонаправленные изменения лептина и кисспептинов — снижение, клинически сопровождавшееся гипогонадизмом. Напротив, повышение уровня лептина сопровождалось повышением экспрессии гена кисспептина. В результате серии экспериментальных исследований было сделано заключение о том, что лептин является позитивным модулятором *KiSS1*-системы. Кроме участия в синхронизации активности гонадной оси, было установлено участие *KiSS1*-системы в процессах половой дифференцировки головного мозга [16].

Таким образом, исследования последних лет, направленные на изучение механизмов инициации и регулирования полового созревания, значительно расширили представления о функциональной организации названных процессов. Уточнена роль генетических факторов в пубертатной реактивации гонадной оси, расшифрована схема иерархической генетической регуляции и вклада эпигенетических процессов в пластичные изменения свойств генов верхнего и нижнего эшелона. Каскад межнейрональных и глия-нейрональных взаимодействий осуществляется посредством известных и новых нейротрансммиттеров, ключевая роль среди которых принадлежит системе кисспептинов, нейрокину *В* и динорфину как предполагаемым модуляторам гонадотропной оси. Тем не менее, несмотря на удивительный прогресс в данной области, сведения о физиологической роли кисспептин-сигналинга и участия этой системы в процессах половой дифференцировки мозга находятся в самом начале своего развития, а некоторые ключевые аспекты ожидают дальнейших исследований, результатом которых должно стать получение новых данных об участии этих лиганд-рецепторных систем в динамической регуляции созревания и функционирования репродуктивной системы в течение всей последующей жизни.

Продолжались исследования физиологии и патологии полового развития среди мальчиков. Исследования, посвященные изучению генеза гипоспадии, включали картирование мутаций множества генов (*WT1*, *SF1*, *BMP4*, *BMP7*, *HOXA4*, *FGF8*, *HSD3B2* и других), полиморфизмов в генах *FGF8*,

CYP11A1, GSTM1, HSD17B3 и других. Также исследовались внешнесредовые факторы — низкий вес при рождении, преэклампсия у матери, плацентарная недостаточность, экзогенные эндокринные дизрапторы. При этом сделано заключение, что наиболее значимые факторы в генезе гипоспадии остаются до конца неясными. Проведены исследования, посвященные роли антимюллерова фактора и ингибина В как маркеров мужского гипогонадизма, при этом снижение уровня данных маркеров рекомендовалось использовать в диагностике без проведения стимуляционных тестов. Ряд исследований был посвящен роли крипторхизма в генезе бесплодия и малигнизации гонад. Установлена значимая негативная роль крипторхизма на самых ранних этапах развития в повреждении герминативных клеток (germ cells). В эпидемиологических исследованиях были установлены ассоциации крипторхизма с риском малигнизации, независимо от возраста орхопексии, положения ненизведенной тестикулы, уни- либо билатерального крипторхизма. При крипторхизме в раннем возрасте (между 3 и 9 месяцами жизни) нарушается трансформация неонатальных гоноцитов в предполагаемые сперматогенные стволовые клетки. Показан высокий риск повреждения тестикул, если крипторхизм не ликвидирован в раннем возрасте. Получены новые данные об инсулиноподобном факторе роста 3 (ИФР-3), относящемся к группе низкомолекулярных пептидных гормонов, секретлируемом зрелыми клетками Лейдига, как о биомаркере функциональной состоятельности этих клеток [17, 18].

Опубликованы исследования эффективности новых селективных ингибиторов ароматазы (летрозол и анастрозол) при различной патологии. Получены данные о возможной эффективности при синдроме избыточной продукции ароматазы, тестостерокозе, частичной эффективности при синдроме Олбрайта-Брайцева и отсутствии эффективности при гинекомастии. Недостаточно данных в отношении врожденной гиперплазии коры надпочечников и синдрома функционирующих овариальных кист. В отношении влияния на конечный прогноз роста у мальчиков применение ингибиторов ароматазы в настоящее время не рекомендовано в связи с недостаточной доказательной базой, подтверждающей их эффективность. Также опубликованы результаты рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности применения оксандролон при синдроме Тёрнера. Получены данные о позитивном влиянии применения оксандролон на прогноз конечного роста девочек с синдромом Тёрнера, получающих терапию гормоном роста.

При этом задержка старта пубертата путем отсрочки начала терапии эстрогенами не оказывала значимого влияния на конечный рост. Оксандролон был рекомендован к применению в период начала пубертата без ухудшения ростового прогноза, при этом не показал побочных вирилизующих эффектов, что имело позитивное значение для пациентов, беспокоящихся о необходимости повышения возраста старта пубертата (старта заместительной терапии эстрогенами) [19–21].

#### *Исследования в области нарушения формирования пола*

В последние годы значительно увеличилось число научных исследований в данной области. Получено подтверждение эссенциального влияния половых гормонов (андрогенов) на мозг, включая половую самоидентификацию и половую ориентацию. Установлено, что влияние андрогенов на процессы анатомической и психологической половой дифференцировки разобщены по времени (1-я и 2-я половины беременности), что означает, что фенотипические характеристики строения наружных гениталий не означают соответствующей половой дифференцировки мозга. Получены убедительные данные о необратимости половой дифференцировки мозга, завершающейся в периоде внутриутробного развития, что исключает влияние на этот процесс постнатальных факторов внешней среды (социума, воспитания и другого), и соответственно, возможности изменить половую самоидентификацию в течение постнатальной жизни под влиянием названных факторов, как это считалось ранее. Продолжается изучение ассоциированных с половой дифференцировкой структурных изменений головного мозга. Так, получены данные о структурных различиях в интермедиатных ядрах гипоталамуса (у мужчин в 2 раза больше, чем у женщин, и они содержат в 2,2 раза больше клеток). Подобные данные были получены в других исследованиях (Allen L. S. и соавторы, 1989), где описаны 4 интерстициальных ядра в переднем гипоталамусе (INAH1–4), 2 из которых (INAH2 и INAH3) у мужчин имели больший объем, чем у женщин (соответственно в 2,8 и в 2 раза) [22, 23].

Важным разделом продолжающихся исследований является фактическое изучение нарушений половой самоидентификации (gender dysmorphia) в группах лиц с анатомическим нарушением пола и в группах, не имеющих анатомических дефектов. В последние годы фиксируется увеличение числа лиц, желающих сменить женский пол на мужской, что стало более реальным благодаря совершенствованию хирургической пластики гениталий

и фактическим данным по дифференциации и способам оценки и мониторинга онкологического риска [24].

Также активно изучается молекулярная генетика различных вариантов нарушения формирования пола (НФП) в ассоциации с особенностями фенотипа. Описаны генетические варианты снижения активности андрогеновых рецепторов (p.Cys177Gly, p.Arg609Met, p.Asp691del и других), ассоциированные с разной степенью снижения лиганд-рецепторных взаимодействий [25]. Опубликованы экспериментальные данные об X-сцепленной секс-реверсивной мутации, о роли экспрессии генов, участвующих в половой дифференцировке FOXL2, FGF9; данные о 10 новых мутациях в гене NR5A1, явившихся причиной НФП у лиц 46 XY и овариальной недостаточности у лиц 46 XX [26]. Продолжаются исследования биосубстратов, участвующих в дифференцировке и созревании половых желез. Так, опубликованы исследования роли фоллистатина, регулируемого экспрессией гена Wnt, в дифференцировке овариальной ткани и фолликулогенезе, на ранних этапах развития в экспериментальной модели (радужная форель). В целом продолжают представлять научный интерес многочисленные исследования, имеющие результатом установление новых мутаций в аффертных генах, контролирующих разные этапы половой дифференцировки. Продолжается изучение клинических вариантов синдрома нарушения менструальной функции, снижения овариального резерва, возможностей заместительной гормональной терапии [27].

### Рост, патология гипопиза

Исследования генетики роста является быстро развивающейся областью детской эндокринологии. Продолжаются трансляционные исследования, свидетельствующие о значимости установления генетических основ низкорослости и целесообразности повторения генетических исследований на разных возрастных этапах, так как совершенствование технологий позволяет выявлять новые мутации у ранее обследованных пациентов. Описаны различные типы изолированного дефицита гормона роста (ИДГР), имеющие разный характер наследования и фенотипические различия. Так, ИДГР 1 А и 1 В типов имеют аутосомно-рецессивный тип наследования с выраженным с раннего возраста (с первого полугодия жизни) дефицитом роста при 1 А типе и гетерогенностью клинических фенотипов при 1 В типе. При этих типах в большинстве случаев описаны миссенс, нонсенс или splice site мутации гена GH1 или GHRHR

(GH-releasing hormone receptor), однако мутации и других генов (HESX1 — гомеобокс-ген, SOX3, GHSR — ген рецептора грелина, mAChR — ген мускарин-ацетилхолинового рецептора) были также описаны. ИДГР тип II имеет аутосомно-доминантный тип наследования с очень низкой, но эпигенопределяемой секрецией гормона роста (ГР), в основе часто имеет активирующие миссенс, нонсенс или splice site мутации или делеции гена GH1. Тип III ИДГР встречается очень редко и наследуется X-сцепленным способом. Опубликованы новые мутации гена GH1 при ИДГР II типа, а также новые нуклеотидные перестановки в 4 интроне гена-рецептора ГР (GHR) — с. 266 + 83G > T, фенотипически проявившиеся тяжелой низкорослостью вследствие резистентности к ГР. Также приводится описание случаев тяжелой резистентности к ГР с низкой выявляемостью мутаций гена-рецептора ГР при первичном обследовании, с отсутствием гомозиготных и наличием нескольких гетерозиготных вариантов, при которых повторное генетическое исследование значительно расширило число выявления мутантных генов. Приведены рекомендации о целесообразности секвенса всех кодирующих экзонов и специфических интронов, а также делеций экзонов при низкорослости вследствие резистентности рецепторов ГР [28–30].

Представили интерес исследования генетических и эпигенетических механизмов дефектов гомеобокс-генов (SHOX) и синдрома Беквитт-Видемана с описанием молекулярных механизмов, корреляций генотип-фенотип и определением риска развития опухолей при данной патологии. Приведены данные о корреляции степени опухолевого риска в ассоциации с вариантом мутации. Так, у детей с мутациями в теломерическом домене (ICR1 и 11p15pUPD) показан высокий риск эмбриональных опухолей, особенно опухоли Вильмса, а дети с мутациями в центромерном домене (ICR2 LOM и CDKN1C), напротив, относились к группе низкого риска. Полученные данные позволили персонализировать рекомендации программ динамического наблюдения детей в зависимости от степени риска с проведением ежемесячного ультразвукового обследования в течение 1 или 2 первых лет жизни с последующим ежеквартальным обследованием до 6 лет в группах более высокого риска [31, 32].

Продолжаются генетические исследования среди детей с идиопатической низкорослостью и родившихся с малым для гестационного возраста ростом (NESTEGG study); картировано 10 кандидатных генов при данной патологии (GH1, GHR, IGF1, IGF1R, STAT5A, STAT5B, MAPK1, MAPK3,

PPAR-гамма, INS), проводился анализ степени терапевтической эффективности терапии ГР и ответа на терапию. Подчеркнут факт, что наибольший интерес представил вариант IGF1R SNP rs4966035, минорная аллель которого была ассоциирована с ростом и весом при рождении вне зависимости от гестационного возраста [33].

Представляют как научный, так и практический интерес исследования, посвященные фармакотерапии и фармакогеномике низкорослости. Несмотря на то, что в течение предыдущего десятилетия были представлены болезнеспецифические модели ответа на терапию ГР, они не смогли полностью предопределять высокую вариабельность эффективности данной терапии, что определило актуальность продолжения исследований в данной области с использованием высокотехнологичных методов оценки генома (маркеров ДНК) и транскриптома (маркеров РНК). Ряд исследований (ERIGROW, PREDICT и других) были направлены на установление предикторов ответа на терапию ГР. Фармакогеномика предполагает анализ совокупности индивидуальных данных (фенотипа, биомаркеров — IGF-1, генетического обследования, транскриптомного — microarray, РНК-сиквенс с последующим созданием интерактивной модели, анализа взаимосвязанных кластеров) с получением в итоге персонифицированных предикторов ответа на терапию [34].

Представляют интерес результаты лечения низкорослых детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития ГР и гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ). В мире используется ГР для лечения таких детей, установлена ассоциация лучшего конечного роста с ранним стартом терапии. Но сохраняются вопросы возраста терапии в пубертате, который может редуцировать возможности роста. Проведены исследования, целью которых было оценить результаты комбинации высоких доз ГР с ГнРГ-аналогом. Получены следующие результаты: терапия ГР улучшает прогноз конечного роста, даже когда стартует в препубертате; высокие дозы ГР ( $2 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ ) улучшают прогноз конечного роста; комбинация ГР и ГнРГ аналога улучшает прогноз конечного роста. При этом, несмотря на то, что авторы не нашли снижения минерализации костей и неблагоприятных эффектов на состав тела, такая терапия предлагается пока как экспериментальная [35].

Проведено рандомизированное контролируемое исследование — влияние терапии ГР на когнитивные функции детей с синдромом Прадера-Вилли (50 человек). Установлено улучшение когнитивных функций, особенно вербального абстрактного мышления и визуализационных способностей [36].

На основании проведенных исследований были предложены рекомендации по дозе ИФР-1. В настоящее время для терапии резистентных к ГР форм низкорослости используются 2 дозы — высокая и низкая. Исследование показало, что применяемая у детей стандартно высокая доза ИФР-1 ( $120 \text{ мкг/кг b.i.d}$ ) может быть слишком высока и приводить к ускорению костной зрелости и повышению процента жира. Применение низкой дозы ( $80 \text{ мкг/кг b.i.d}$ ) более эффективно для достижения конечного прогноза роста, но с редуциацией костной зрелости и жировой ткани [37].

Получены новые данные по молекулярной генетике тропных гормонов. X-сцепленные мутации гена ИФР-1 были найдены в ассоциации центрального гипотиреоза с макроорхидизмом, хотя роль этих генов остается неясной (изолированный центральный гипотиреоз является редким заболеванием и считается ассоциированным с мутациями гена ТТГ-рецептора). Авторами были описаны новые X-сцепленные инактивирующие мутации гена ИФР1 как причина центрального гипотиреоза, возможно, ассоциированного с ухудшением ТТГ-сигналинга [38]. Найдены инактивирующие мутации гена адренкортикотропного гормона (АКТГ), как причины надпочечниковой недостаточности (опубликовано исследование биологически неактивного АКТГ как причины центрального гипокортицизма). Мутации гена проопиомеланокортина (ПОМК-мутации) рекомендовано исключать у пациентов с резистентностью к АКТГ. Подчеркнута роль генетического обследования и неэффективность лабораторной иммунооценочной диагностики [39]. Вслед за впечатляющими работами о роли окситоцина в развитии нейроваскулярного интерфейса гипофиза появились работы о роли факторов роста фибробластов (ФРФ) 3 и 10 в управлении васкуляризации гипофиза. Для секреции аксонами нейротрансмиттеров и нейрогормонов необходимо установление связей с сосудами. Этот процесс генетически регулируется, и старт регуляции происходит в эмбриогенезе. В новых работах показана роль 2 ФРФ в промоции васкуляризации гипофиза на ранних стадиях формирования эндотелиальных клеток. Опубликованы впечатляющие исследования по результатам хирургического лечения синдрома Кушинга (200 пациентов в одном центре), средний возраст  $10,6 \pm 3,6$  года, а также обзор по диагностике и лечению синдрома Кушинга. Были сделаны следующие выводы: хирургическое лечение болезни Кушинга может быть эффективным, безопасным, иметь продолжительный эффект. Неопределяемый уровень кортизола в послеоперационном периоде — пре-

диктор продолжительной ремиссии, как и юный возраст, небольшие размеры аденомы и отсутствие инвазивного роста. В отношении восстановления секреции кортизола после трансфеноидальной аденомэктомии на данный момент нет точных данных о сроках восстановления; у большинства пациентов восстановление происходит в течение первого года после операции, но на ранних сроках может свидетельствовать о рецидиве средний срок восстановления —  $12,6 \pm 3,3$  месяца, предиктор восстановления — уровень (пик) подъема кортизола в пробе с АКТГ более 10–11 мкг/мл через 6 месяцев после операции. Рекомендации по заместительной терапии в послеоперационном периоде — 8–12 мг/м<sup>2</sup>/сут с последующим снижением после 4 месяцев на 2,5 мг/день каждые 4–6 недель и отменой дневной дозы так скоро, как возможно; после пробы через 6 месяцев — экстренное введение гидрокортизона может потребоваться в течение 6 месяцев, 60% восстанавливают собственную функцию через год после операции [40, 41]. Продолжаются исследования гена SOX2 и роли гипофизарных стволовых клеток в развитии гипопиза, а также дифференцировка эмбриональных стволовых клеток (в эксперименте получены данные о возможности регенерации гипопиза при применении стволовых/прогениторных клеток). В эмбриогенезе SOX2 также требуется для дифференцировки структур из кармана Ратке. Исследования показали уникальную роль SOX2 в управлении дифференцировкой специфических отделов мозга, нейрогенезом и пролиферацией нейральных стволовых клеток [42, 43]. Продолжается изучение генетических причин синдрома Каллман, септооптической дисплазии (мутации гена FGF8 и его рецептора наиболее часто являются причиной изолированного гипогонадотропного гипогонадизма и синдрома Калман [44]. Изучаются новые пути развития гипопизарной ножки — роль генов прокинетицина (PROKR2). Описаны мутации при врожденном гипопитуитаризме [45].

Подводя итог, следует отметить актуальность исследований, направленных на уточнение молекулярно-генетических основ ряда эндокринных заболеваний — сахарного диабета, заболеваний гипопиза, низкорослости, нарушений формирования пола и других. Результаты данных исследований приближают возможность оказания пациентоориентированной персонифицированной помощи детям с установленной патологией эндокринной системы, а также расширяют возможности диагностики заболеваний среди кровных родственников на доклинической стадии, осуществление первичной и вторичной профилактики, анализа дифференци-

рованного риска как самого заболевания, так и его осложнений.

Представляют научный интерес протеомные исследования, включающие изучение роли новых пептидных регуляторов, участвующих в метаболических и секреторных процессах.

Много новых данных получено в области изучения закономерностей функционирования и регуляции репродуктивной системы, гонадной оси, включая анализ взаимодействия известных и новых мессенджеров старта пубертата. Особое место в данном исследовательском поле занимает изучение психологических аспектов нарушения формирования пола и половой дифференцировки мозга.

С позиции научно-практической значимости чрезвычайно актуальны фармакогеномные исследования, направленные на предикцию эффективности тех или иных препаратов, назначаемых с целью заместительной гормональной терапии.

Таким образом, очевидно, что мультинаправленные, обширные научные исследования последних лет, осуществляемые в области детской эндокринологии, не только значительно расширили понимание многих механизмов, лежащих в основе формирования патологии эндокринных желез у детей и подростков, но и значительно приблизили возможность оказания персонифицированной, пациентоориентированной помощи, столь необходимой для успешной терапии каждого ребенка, имеющего расстройства регуляции и функциональной активности эндокринной системы.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявила об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Berchold LA, Storling ZM, Ortis F, Lage K, Bang-Berthelsen C, Bergholdt R et al. Huntingtin-interacting protein 14 is a type 1 diabetes candidate protein regulating insulin secretion and b-cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108(37):681–688.
2. Bergholdt R, Brorsson CA, Palleja A, Berchold LA, Floyel T, Bang-Berthelsen C et al. Identification of novel type 1 diabetes candidate genes by integrating genome-wide association data, protein-protein interactions, and human pancreatic islet gene expression. *Diabetes.* 2012;61(4):954–962.
3. Rakyen VK, Beyan H, Down TA, Hawa MI, Maslau S, Aden D et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet.* 2011;7(9): e1002300.
4. Lindskog C, Korsgren O, Ponten F, Eriksson JW, Johansson L, Danielsson A. Novel pancreatic  $\beta$ -cell-specific proteins: antibody-based proteomics for identification of new biomarker candidates. *J Proteomics.* 2012;75(9):2611–2620.
5. Koulmanda M, Bhasin M, Fan Z, Hanidziar D, Goel N, Putheti P et al. Alpha-1-antitrypsin reduces inflammation and

- enhances mouse pancreatic islet transplant survival. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(38):15443–15448.
6. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(1):78–81.
  7. Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torenson PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*. 2012;61(1):175–178.
  8. Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Roberson CE, Feazel LM, Rolle-Kampczyk U et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*. 2013;339(6123):1084–1088.
  9. Marcovechio LM, Chiarelli F. Type 1 diabetes: clinical and experimental. *Yearbook of Pediatric Endocrinology* (eds. K Ong and Z Hochberg). 2013;127–145.
  10. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatropin: a hormone that controls pancreatic b-cells proliferation. *Cell*. 2013;153(4):747–758.
  11. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L et al. Pediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012;97(3):272–276.
  12. Wabitsch M, Tews D, Denser Ch, Moss A, Lennerz B, von Schnurbein J et al. Obesity and weight regulation. *Yearbook of Pediatric Endocrinology* (ed. K Ong and Z Hochberg). 2012:153–174.
  13. Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1876–1885.
  14. Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Maghnie M, Savage MO (eds): *Pediatric Neuroendocrinology*. *Endocr Dev Basel Karger*. 2010;17(7):44–51.
  15. Никитина И. Л. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(3):227–236.
  16. Loche S, Cappa M, Ghizzoni L, Maghnie M, Savage MO. *Pediatric Neuroendocrinology*. *Endocr Dev Basel Karger*. 2010;17(3):52–62.
  17. Hutson JM, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. Germ cells development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(3):176.
  18. Banks K, Tuason E, Berhane K, Koh CJ, De Filippo RE, Chang A et al. Cryptorchidism and testicular germ cell tumor: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:182.
  19. Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(3):135–147.
  20. Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br Med J*. 2011;342: d1980.
  21. Sahlin L, Soder O. Reproductive endocrinology. *Yearbook of Pediatric Endocrinology* (eds. by K Ong and Z Hochberg). 2012:81–97.
  22. Garcia-Falgueras A, Dick F, Swaab L, Loche S, Cappa M, Ghizzoni L. *Pediatric Neuroendocrinology*. *Endocr Dev Basel Karger*. 2010;17:22–35.
  23. Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci*. 1989;9(2):497–506.
  24. Никитина И. Л., Байрамов А. А. Формирование пола и репродуктивной системы человека — прошлое, настоящее, будущее. *Лечение и профилактика*. 2014;2(10):66–75. [Nikitina IL, Bairamov AA. Development of fetus and human reproductive system — past, present, future. *Lecheniye i Profilaktika = Treatment and Prevention*. 2014;2(10):66–75. In Russian].
  25. Elfferich P, van Royen ME, van de Wijngaart DJ, Trapman J, Drop SLS, van den Akker DJ et al. Variable loss of functional activities of androgen receptor mutants in patients with androgen insensitivity syndrome. *Sexual Development*. 2013;7(5):223–234.
  26. Veyrunes F, Perez J, Paintsil SNC, Fichet-Calvet E, Britton-Davidian J. Insights into the evolutionary history of the X-linked sex reversal mutation in *Mus minutoides*: clues from sequence analyses of the Y-linked SRY gene. *Sexual Development*. 2013;7(5):244–252.
  27. Nicol B, Yano A, Jouanno E, Guerin A, Fostier A, Guiguen Y. Follistatin is early player in rainbow trout ovarian differentiation and is both colocalized with aromatase and regulated by the Wnt pathway. *Sexual Development*. 2013;7(5):266–276.
  28. Wit JM, Mullis PE. Genetics of growth. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(6):379–380.
  29. Kempers MJE, van der Crabben SN, de Vroede M, Alfen-van der Velden J, Netea-Maier RT, Duim RAJ et al. Splice site mutations in GH1 detected in previously (genetically) undiagnosed families with congenital isolated growth hormone deficiency type II. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:390–396.
  30. Feigerlova E, Swinyard M, Derr MA, Farnsworth J, Shayne FA, Ron GR et al. A novel GHR intronic variant, c. 266 + 83G > T, activates a cryptic 5' splice site causing severe GHR deficiency and classical GH insensitivity syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(6):397–405.
  31. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EGP, Costalonga EF, Baldin AD, Braz AF et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(6):448–456.
  32. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez M-P, Auber F, Audry G et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(6):457–465.
  33. De Graaff LCG, Clark AJL, Tauber M, Ranke MB, Johnston LB, Caliebe J et al. Association analysis of ten candidate genes in a large multinational cohort of small for gestational age children and children with idiopathic short stature (NESTEGG study). *Horm Res Paediatr*. 2013;80:466–476.
  34. Stevens A, de Leonibus C., Whatmore A, Hanson D, Murray P, Chatelain P et al. Pharmacogenomics related to growth disorders. *Horm Res Paediatr*. 2013;80:477–490.
  35. Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, Bakker-van Waarde WM, van der Hulst FJ, Mulder JC et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4096–4105.
  36. Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Troeman ZC, van Alfen-van der Velden AA et al. Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2307–2314.
  37. Guevara-Aquirre J, Rosenbloom AL, Guevara-Aquirre M, Saavedra J, Procel P. Recommended IGF-1 dosage causes greater fat accumulation and osseous maturation than lower dosage and may compromise long-term growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):839–845.
  38. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. *Nat Genet*. 2012;44(12):1375–1381.

39. Samuels ME, Gallo-Payet N, Pinard S, Hasselmann C, Magne F, Patry L et al. Bioinactive ACTH causing glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):736–742.
40. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, deVroom HL, Oldfield EH. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):892–901.
41. Lodish M, Dunn SV, Sinaii N, Keil MF, Stratakis CA. Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children and adolescents after surgical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1483–1491.
42. Jayakody SA, Andoniadou CL, Gaston-Massuet C, Signore M, Cariboni A, Bouloux PM. SOX2 regulates the hypothalamic-pituitary axis at multiple level. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3635–3646.
43. Li H, Collado M, Villasante A, Matheu A, Lynch CJ, Canamero M, Rizzoti K. p27 kip1 directly represses SOX2 during embryonic stem cell differentiation. *Cell Stem Cell.* 2012;11(6):845–852.
44. Smith N, Quinton R. Kallmann syndrome. *Br Med J.* 2012;345:e6971.
45. Reynald R, Jayakody SA, Monnier C, Saveanu A, Bouligand J, Guedj AM et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):e1068–1073.

**Информация об авторах:**

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии института эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России; главный внештатный педиатр Минздрава РФ по СЗФО.

**Author information:**

Irina L. Nikitina, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases, Federal North-West Medical Research Centre, Head, Research Laboratory of Children's Endocrinology, Institution of Endocrinology, Federal North-West Medical Research Centre; main visiting pediatrician of Ministry of Health Care System of North-West Federal Region.