

СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИИ

ПРЕЗИДЕНТ РАМН,
ДИРЕКТОР ФГБУ
«ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
АКАДЕМИК РАН И РАМН
Иван Иванович Дедов



Ключевую роль в развитии нейроэндокринологии сыграли открытия, сделанные в начале и середине XX столетия, продемонстрировавшие способность нейронов гипоталамической области мозга секретировать пептидные нейрогормоны. Первоначально исследовались нейроны преоптического ядра гипоталамуса рыб, соответствующие нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса млекопитающих, изучалась их способность синтезировать нонапептиды, транспортировать их по аксонам в заднюю долю гипофиза и выделять в общий кровоток. Последнее роднило нервные клетки гипоталамуса с секреторными клетками эндокринных желез, и этот феномен был назван нейросекрецией.

Последующие исследования продемонстрировали, что способность секретировать пептидные нейрогормоны свойственна не только гипоталамической области мозга, но и практически всей центральной и периферической нервной системе. В гипоталамусе были найдены популяции мелкоклеточных нейронов, регулировавших функцию переднего отдела гипофиза с помощью стимулирующих и ингибирующих факторов (либеринов и статинов), транспортируемых в аденогипофиз из нервных отростков в области срединного возвышения через гипоталамо-гипофизарную портальную систему. Среди исследователей, занимавшихся изучением гипоталамо-гипофизарной регуляции, особое место занимают A. Shally и R. Guillemin, выделившие множество

кандидатов на роль нейропептидов, за что в 1977 году им была присуждена Нобелевская премия по медицине.

Важнейшим этапом в понимании синтеза гормонов стало обнаружение рецепторов к гормонам периферических эндокринных желез на мембранах секреторных нейронов гипоталамуса, что стало основой теории механизма обратной связи. Секреторные клетки гипоталамуса и гипофиза получают информацию об уровне гормональной активности эндокринной периферии и в случае ее гипо- или гиперфункции корректируют нарушенный гормональный баланс, выделяя в портальное русло гипофиза соответственно стимулирующие или тормозящие нейрогормоны. В многочисленных экспериментах было показано, что регуляция синтеза гормонов по принципу отрицательной обратной связи сохраняется после полного отделения медиальной области гипоталамуса от остальных отделов центральной нервной системы.

Роль центральной нервной системы заключается в приспособлении регуляции гормонального синтеза к внутренним и внешним факторам среды. Регуляция гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы осуществляется преимущественно центрами преоптической области, лимбической системы и среднего мозга. Нейроны, входящие в состав регуляторных систем, способны специфически реагировать на гормоны периферических эндокринных желез.

Гипоталамо-гипофизарная система является уникальной функциональной структурой, позволяющей контролировать активность периферических желез, что, в свою очередь, формирует координированную эндокринную, поведенческую и автономную реакцию, необходимую для поддержания гомеостаза. В работе данной системы можно выделить важнейшие регулирующие оси (звенья): гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, гипоталамо-гипофизарно-гонадотропную, а также регулирующие механизмы гормона роста и пролактина. При патологии любого уровня в нейрогипофизарной системе развиваются сложные многокомпонентные синдромы, обуслов-

ленные недостатком или избытком ее конечного продукта – гормона периферических желез. К важнейшим нейроэндокринным синдромам относятся гиперкортицизм, акромегалия и карликовость, гиперпролактинемия, а также синдромы, связанные с нарушением репродуктивной функции.

СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА.

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО – КУШИНГА

История изучения синдрома Иценко – Кушинга неразрывно связана с выдающимся канадским нейрохирургом Г.У. Кушингом (H.W. Cushing), опубликовавшим в 1932 году свою работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления», которая стала отправной точкой в понимании патогенеза заболевания. В отечественной истории особая роль отведена воронежскому неврологу Н.М. Иценко, который в 1924 году опубликовал клинические описания 15 пациентов с багрово-цианотичным цветом лица, специфическим перераспределением подкожной жировой клетчатки, «мраморностью» кожных покровов, стриями на передней брюшной стенке, повышением артериального давления и нарушением менструального цикла. При патолого-анатомическом исследовании были выявлены изменения в области серого бура, супраоптического и паравентрикулярного ядер, кисты и кровоизлияния в гипофизе.

Механизм регуляции секреции глюкокортикоидов представлен прямыми и обратными связями. Прямые связи реализуются кортиколиберином гипоталамуса и вазопрессином. Усиливают эффекты кортиколиберина адреналин и ангиотензин-II, ацетилхолин, норадреналин, адреналин, серотонин, холецистокинин, бомбезин, атриопептид, а ослабляют – опиоидные пептиды, гамма-аминомасляная кислота. Обратная связь имеет отрицательную направленность и замыкается как на уровне гипоталамуса (подавление секреции кортиколиберина), так и гипофиза (торможение секреции кортикотропина). Продукция кортикотропина резко возрастает при действии на организм стрессорных раздражителей, например холода, боли, физической нагрузки, повышения температуры тела, эмоций, а также под влиянием гипогликемии, при этом суточная ритмика секреции исчезает.

В основе болезни Иценко – Кушинга лежит нарушение регуляции в системе «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников», характеризующееся постоянно высокой активностью гипофиза и гиперплазией кортикотропов или, значительно чаще, развитием АКТГ-продуцирующего аденома гипофиза и, как следствие, гиперплазией коры обоих надпочечников. В результате повышается скорость продукции и суммарная суточная экскреция практически всех фракций кортикостероидов с развитием симптомов гиперкортицизма.

Вопрос патогенеза болезни Иценко – Кушинга остается открытым и требует дальнейших молекулярно-биологических, иммуногистохимических и генетических исследований. Согласно одной из концепций, развиваются рецепторно-пострецепторные дефекты.

Под влиянием избыточной стимуляции кортикотрофы начинают экспрессировать широкий спектр рецепторов, что повышает их чувствительность к аномальным стимулам, обуславливающим чрезмерную пролиферацию. Наличие рецепторов к кортикотропин-релизинг-гормону, соматотропину, дофамину, вазопрессино было подтверждено многочисленными исследованиями. Большое внимание уделяется развитию дефектов в системе протоонкогенов и опухолевых супрессоров. Вследствие хромосомных мутаций в гипофизе наблюдается повышенная экспрессия протоонкогенов и снижение генов-супрессоров, что приводит к клональному росту опухолевой клетки. Помимо хромосомных мутаций, патологически трансформировать клеточный цикл способны ростовые факторы, цитокины, грелин, обуславливающие чрезмерную пролиферацию и неконтролируемую гормональную секрецию.

Симптомы болезни Иценко – Кушинга обусловлены хронической длительной гиперкортизолиемией. Характерными признаками являются атипичное ожирение с отложением жира в области лица, шеи, туловища и его отсутствием на конечностях и появление багрово-цианотичных стрий на коже, «матронизм», повышение артериального давления, медленно нарастающие явления миокардиодистрофии, остеопороз, хронические воспалительные процессы, сахарный диабет, нарушение репродуктивной функции, депрессии.

Несмотря на яркую клиническую картину заболевания, диагностика гиперкортицизма и определение его генеза остаются наиболее сложными проблемами в клинической эндокринологии. Нередко встречаются ситуации, когда пациент с характерными внешними и клиническими проявлениями гиперкортицизма длительное время наблюдается у различных специалистов, получает безуспешное симптоматическое лечение по поводу артериальной гипертензии, опсо- или аменореи, сахарного диабета, депрессии и только спустя несколько лет попадает на прием к эндокринологу. Средняя продолжительность болезни Иценко – Кушинга от первых симптомов до диагноза составляет шесть лет. Поздняя диагностика приводит к тяжелым осложнениям, связанным с длительно протекающим гиперкортицизмом, что обуславливает стойкую инвалидизацию, приводит к сокращению продолжительности жизни и ранней смертности лиц трудоспособного возраста.

Наиболее чувствительным методом для дифференциальной диагностики болезни Иценко – Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома считается селективный забор крови из нижних каменистых синусов, который внедрен в практику и успешно используется в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ФГБУ ЭНЦ).

В настоящее время к основным патогенетическим методам лечения относятся нейрохирургическая аденомэктомия и различные виды лучевой терапии. Появление и развитие трансфеноидальной техники, нейронавигации, интраоперационной МРТ открыли новую эпоху в лечении пациентов с болезнью Иценко – Кушинга. По данным различных авторов, успех от проведенного оперативного лечения со стойкой ремиссией



заболевания наблюдается в 80–89% случаев. Нейрорадиохирургия также используется в качестве самостоятельного метода лечения этой болезни. В ней используется облучение протонами, гамма-лучами на установке гамма-нож. С 1978 года протонотерапия с успехом используется в ФГБУ ЭНЦ на базе Института теоретической и экспериментальной физики. При оценке отдаленных результатов протонотерапии у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга, проведенной в ФГБУ ЭНЦ, у 90% из них наблюдалось значительное клиническое улучшение, у 80% – клиничко-гормональная ремиссия заболевания. Однако, несмотря на успехи трансназальной транссфеноидальной хирургии, радиохирургии, рецидив болезни Иценко – Кушинга, по данным различных авторов, варьирует в пределах от 15 до 22%. Таким образом, требуется дальнейшее развитие новых подходов в лечении, разработка медикаментозных препаратов.

СИНДРОМ АКРОМЕГАЛИИ И КАРЛИКОВОСТИ

Гормон роста играет ключевую роль в процессах роста и развития организма. Он способствует росту костей в длину, росту и дифференцированию внутренних органов, развитию мышечной ткани. Основные эффекты соматотропина на уровне костной ткани состоят в стимуляции роста хряща и синтеза белка, а также индуцировании митоза клеток. Ростостимулирующие воздействия гормона роста опосредуются через инсулинподобные факторы роста (ИФР-I, ИФР-II), которые синтезируются главным образом в печени под влиянием соматотропина.

Секреция соматотропина гипофизом имеет суточный ритм. Основное его количество секретируется в ночное время в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. Регуляция секреции гормона роста осуществляется посредством релизинг-фактора (соматолиберина) и ингибирующего фактора (соматостатина). Их эффекты опосредуются гипоталамическими нейротрансмиттерами, которые оказывают либо стимулирующее (α -адренергические, серотонинергические, дофаминергические рецепторные системы), либо ингибирующее (α -адренергические и серотонинергические антагонисты, β -адренергические агонисты) влияние. Кроме того, стимулируют секрецию гормона роста грелин, сон, физические упражнения, употребление большого количества белков с пищей. Подавляют секрецию гормона роста гипергликемия, высокое содержание свободных жирных кислот в плазме крови и ряд других факторов.

Недостаток гормона роста в детском возрасте связан в основном с генетическими дефектами и вызывает задержку роста, а также полового созревания. У взрослых дефицит гормона роста вызывает усиленное отложение жира на теле. Выявлены гены *HESX1* и *LHX3*, которые контролируют развитие гипофиза и различных структур переднего мозга, а также ген *PROPI*, контролирующий созревание клеток передней доли гипофиза. Мутации этих генов приводят к нехватке гормона рос-

та, или полигормонной недостаточности. Мутации гена рецептора гормона роста с потерей функции приводят к развитию синдрома Ларона.

С 1985 года в клинической практике используются рекомбинантные препараты гормона роста человека. Согласно материалам международного научного общества по изучению соматотропного гормона (2001 год), около 100 тыс. детей во всем мире получают лечение рекомбинантным гормоном роста человека. До этого, начиная с 1958 года, во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона, полученные экстрактивным путем из гипофизов трупов людей. Генно-инженерные препараты соматотропина позволили добиться значительных успехов в лечении пациентов с соматотропной недостаточностью – эти люди получили возможность достижения нормального роста и полноценного качества жизни.

Избыток гормона роста в препубертатном периоде и до закрытия зон роста приводит к гигантизму. После полового созревания, когда эпифизарные пластинки закрываются и прекращается удлинение костей, избыток гормона роста вызывает акромегалию. Первое сообщение об акромегалии относится к 1772 году. В 1912 году Г. Кушинг и С. Бенда впервые высказали гипотезу о развитии акромегалии вследствие гиперфункции гипофиза (ацидофильной опухоли).

В настоящее время в патогенезе развития соматотропином большое внимание уделяется перmissive влиянию соматолиберина, а также мутациям альфа-субъединицы G-белка. В результате образования Gsp-онкогена происходит чрезмерная активация рецепторов соматолиберина и развиваются гиперплазия и автономная секреция гормона роста соматотрофомами. В соматотропиномах гипофиза с меньшей частотой обнаруживается повышенная активность и других клеточных протоонкогенов, в частности протенинкиназы C – фермента семейства кальций- и фосфолипидзависимых белковых киназ. Не исключена в гипофизарном туморогенезе также роль мутаций мощного онкогена – гена, трансформирующего опухоль гипофиза (PTTG). Повышение экспрессии данного онкогена более чем на 50% отмечено в большинстве соматотропном гипофиза, а самая высокая экспрессия – в активных опухолях с инвазией в клиновидную кость. Повышение экспрессии PTTG приводит к нарушению разделения хромосом, а затем к потере или появлению избыточной хромосомы. Последующая хромосомная анеуплоидия может вызвать активацию протоонкогенов или потерю гетерозиготности опухоль-супрессорных генов.

В последнее время все больше внимания уделяется семейным формам аденом гипофиза. Этот интерес проистекает из различия клинических симптомов и раннего времени манифестации, более агрессивного роста опухоли и нередко резистентности к лечению при наследственных формах аденом гипофиза.

Аденомы гипофиза в семейном формате встречаются при нескольких эндокринных неоплазиях (МЭН-1 и Карни-комплекс), которые возникают в результате мутаций в генах *MEN1* и *PRKAR1A*. В литературе подробно описаны изолированные семейные сома-



тотропиномы как клинический синдром у пациентов с акрогигантизмом. Аденомы гипофиза, не только соматотропиномы, могут встречаться в семьях при отсутствии синдромов МЭН-1 и Карни-комплекса. Такие аденомы называются изолированными семейными аденомами гипофиза (FIPA). В семьях могут встречаться как опухоли только одного вида (гомогенный фенотип), так и сочетание различных видов секреции гормонов (гетерогенный фенотип).

Важный шаг в исследовании патогенеза семей FIPA сделали, когда был предложен кандидат локуса на хромосоме 11q13. Впоследствии выявлены мутации в гене, в регионе кодирования арил-углеводородного рецептора (AHR) – взаимодействующего белка (AIP; также известен как XAP2 или ARA9) в семьях с соматотропинами. В настоящее время описано множество мутаций AIP: делеции с потерей тетрапептидного домена с последующим нарушением взаимодействия с белком теплового шока и рецептором AIP; миссенс-мутации (например, R271W), которые с помощью аминокислот могут изменить функции AIP другими способами.

Высокая частота мутаций гена AIP также обнаружена при спорадических случаях акромегалии, у пациентов, дебют заболевания которых приходится на возраст до 30 лет.

Клиническая картина у больных с акромегалией складывается из симптоматики, обусловленной избыточной секрецией СТГ/ИРФ-1, и включает в себя отечность мягких тканей, повышенную потливость, огрубение черт лица, прогнатизм, увеличение языка, боли в суставах, ночное апноэ, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию. Акромегалия относится к медленно прогрессирующим заболеваниям. В среднем от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза проходит восемь лет. При этом причиной обращения пациента часто служат не характерные изменения внешности, а поздние осложнения акромегалии, такие как сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, а также злокачественные новообразования (рак кишечника и молочных желез) и симптомы, обусловленные сдавлением опухолевой тканью окружающих структур (нарушение зрения вследствие компрессии зрительных нервов, головные боли и др.). Поздняя диагностика акромегалии приводит к ранней инвалидизации пациентов, а также снижению продолжительности жизни на 10–15 лет. С января 2005 года в России работает единый реестр больных акромегалией, что значительно повысило выявляемость заболевания в регионах. Кроме того, работа реестра позволила оказывать высокотехнологичную помощь данной группе пациентов, организовывать динамическое наблюдение.

Имеются три основных метода лечения больных акромегалией: хирургический, лучевая терапия и медикаментозный, а также комбинированный. Усовершенствование трансфеноидального доступа делает этот вид лечения методом выбора. Успешная операция приводит к быстрому снижению уровня соматотропина, однако у 40–60% больных ввиду большого размера и инвазивного роста опухоли радикальное удаление соматотропино-

мы невозможно, и необходима дополнительная терапия. Вопрос о тактике ведения пациентов после неэффективного хирургического лечения остается дискуссионным. Среди возможных методов дополнительной терапии могут обсуждаться повторное оперативное вмешательство, лучевая или медикаментозная терапия. Повторная операция сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений, результат лучевой терапии отсрочен во времени и сопровождается обязательным развитием гипопитуитаризма. При выборе медикаментозного лечения предпочтение отдают аналогам соматостатина, которые считаются более эффективными и безопасными средствами по сравнению с агонистами дофамина, однако эти препараты отличает высокая стоимость и парентеральный путь введения. Кроме того, около трети больных, получающих лечение аналогами соматостатина, не достигают ремиссии заболевания. Чувствительность к препаратам зависит от наличия в опухолевых клетках соматостатиновых рецепторов. В ряде случаев повысить эффективность терапии аналогами соматостатина позволяет их совместное применение с агонистами дофамина. Своевременное и адекватное лечение этого заболевания позволяет снизить риск смертности среди больных акромегалией до общепопуляционного уровня.

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМии

Прولاктин – гормон полипептидной природы, продуцируемый аденогипофизом. Синтез пролактина стимулируется рядом пролактин-релизинг-факторов, среди которых тиролиберин, пролактолиберин, вазоактивный интестинальный пептид, а также эстрогены. Основным ингибирующим фактором синтеза пролактина является дофамин, вырабатываемый в нейронах гипоталамуса.

Гиперпролактинемия – наиболее часто встречаемый биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции, с которой сталкиваются в клинической практике эндокринологи. Несмотря на то что пролактиномы составляют до 45% от общего количества аденом гипофиза, не только они являются причиной гиперпролактинемии. Повышенная секреция пролактина может наблюдаться при различных физиологических состояниях (стресс, беременность, период лактации), во время приема некоторых лекарственных препаратов. Гиперпролактинемией сопровождаются заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса: инфекции, инфильтративные процессы, опухоли (глиомы, менингиомы), повреждение гипофиза различной этиологии, заболевания других эндокринных желез (гипотиреоз, синдром поликистозных яичников), тяжелые соматические состояния (почечная недостаточность).

Наиболее частыми клиническими проявлениями гиперпролактинемии у женщин являются нарушение менструального цикла, бесплодие, галакторея, психоэмоциональные нарушения; у мужчин – импотенция, бесплодие. Почти у 19% пациенток с бесплодием наблюдается повышенный уровень пролактина, а среди больных с аменореей гиперпролактинемия имеет мес-



то у каждой 4-й женщины. Частота гиперпролактинемии у мужчин с эректильной дисфункцией составляет до 20%, при бесплодии – до 30%.

Ведущее место в лечении гиперпролактинемии занимает медикаментозная терапия агонистами дофамина. Препараты, способные снижать секрецию пролактина, делятся на две группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (неэрголиновые). Агонисты дофамина снижают синтез и секрецию пролактина, уменьшают размеры лактотрофов, а также подавляют пролиферацию клеток, что, в свою очередь, позволяет достичь значительного уменьшения размеров опухоли. Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность агонистов дофамина, сопоставимая с трансанзальной аденомэктомией.

Однако, несмотря на достигнутые успехи медикаментозной терапии в лечении гиперпролактинемии, вопрос о необходимости оперативного лечения, лучевой терапии в случае резистентности к медикаментозным препаратам остается открытым.

Особое внимание уделяется проблеме гиперпролактинемии и беременности. На фоне коррекции гиперпролактинемии с помощью препаратов агонистов дофамина фертильность восстанавливается в более чем 90% случаев. Актуальными для пациенток репродуктивного возраста являются вопросы влияния агонистов дофамина на внутриутробное развитие плода и влияния самой беременности на опухоль. Клинически значимый риск увеличения размеров микроаденом гипофиза во время беременности достигает 5,5%. В отношении увеличения размеров макроаденомы гипофиза при беременности риск значительно выше – 25–50%. Применение в подобных случаях агонистов дофамина достоверно снижает выраженность симптомов увеличения размеров опухоли. Наблюдение за детьми, рожденными от женщин, беременность которых наступила на фоне приема бромкриптина, патологии не выявило. Здоровье этих детей не отличается от средних показателей в популяции.

ГИПО- И ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЕ СИНДРОМЫ

Репродуктивная система находится под непосредственным влиянием гипоталамо-гипофизарной системы. В гипоталамусе синтезируется и секретируется гонадотропин-рилизинг-гормон (гонадолиберин). Своевременное начало пубертата зависит от импульсной секреции гонадолиберина, определяющей выброс из аденогипофиза гонадотропных гормонов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), контролирующих функцию гонад. Пульсовый ритм секреции гонадолиберина осуществляется под влиянием многочисленных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Стимулирующее влияние на секрецию гонадолиберина способны оказывать норэпинефрин,

нейропептид Y, окситоцин, эндотелин, галанин и др. Препубертатное нарастание гонадотропин-рилизинг-гормона ингибируется низкой концентрацией половых стероидов, а также опиоидными пептидами и гамма-аминомасляной кислотой. Гамма-аминомасляная кислота блокирует выброс гонадолиберина в половозрелом возрасте, но стимулирует перинатальный и препубертатный выброс гонадотропин-рилизинг-гормона.

Гонадотропины стимулируют развитие и функционирование половых желез, половое созревание, регулируют репродуктивную функцию. У женщин ФСГ вызывает стимуляцию роста фолликулов яичника и выработку эстрогенов, у мужчин – сперматогенез. Лютеинизирующий гормон индуцирует у мужчин выработку тестостерона, а у женщин – овуляцию. Эстрогены, гестагены и андрогены регулируют секрецию гонадотропинов с помощью механизма положительной или отрицательной обратной связи в зависимости от пола, концентрации стероидного гормона и его соотношения с другими стероидами.

Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной функции в детском и подростковом возрасте лежит в основе синдрома задержки полового развития или преждевременного полового созревания. Актуальность разработки алгоритмов диагностики и лечения нарушений полового развития детей и подростков не вызывает сомнения, так как они связаны не только с патологией систем органов, но и психоэмоциональной дезадаптацией.

В основе преждевременного полового созревания лежат гетерогенные причины. Выделяют истинные, или центральные, формы, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью гипоталамо-гипофизарной системы, периферические формы, связанные с преждевременной секрецией половых гормонов опухолями половых желез или надпочечниками. Гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание может быть вызвано семейной предрасположенностью (идиопатический вариант), опухолями или другими патологическими процессами в гипоталамо-гипофизарной области. Редкой причиной центрального преждевременного созревания является наследственно обусловленный синдром Рассела – Сильвера, сопровождающийся умеренно избыточной продукцией гонадотропинов с раннего детства. Цель лечения преждевременного полового развития – подавление выработки гонадотропинов. В настоящее время успешно используются синтетические аналоги гонадолиберина, вызывающие десентизацию рецепторов на гонадотропных клетках аденогипофиза и тем самым подавляющие импульсную секрецию ЛГ и ФСГ.

Задержка роста и костного возраста и патология полового созревания ребенка являются симптомами многих патологических состояний эндокринной системы. Важнейшей клинической проблемой полового созревания детей является дифференциальная диагностика различной этиологии заболевания, особенно в рамках наследственных (генетических) синдромов.