

48. Kanaya A. M., Herrington D., Vittinghoff E. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138, N 1. — P. 1–9.
49. Kuhl H. // *Drugs of Today.* — 1996. — Vol. 32. — Suppl. H. — P. 25–31.
50. Lauritzen C. // *Gynakol. Prax.* — 2000. — Bd 24. — S. 251–260.
51. McKenzie J., Jaap A. J., Gallacher S. et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2004. — Vol. 59, N 7. — P. 524–525.
52. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Ruokonen A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150, N 5. — P. 705–714.
53. Natale V., Albertazzi M., Zini M. et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 286–290.
54. Oettel M., Graser T., Hoffman H. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 3–15.
55. Okada M., Nomura S., Ikoma Y. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1088–1092.
56. Pike M. C., Ross R. K. // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 659–664.
57. Saletu B. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 39–62.
58. Sanada M., Tsuda M., Kodama I. et al. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 331–336.
59. Santen R. J., Pinkerton J., McCartney C., Petroni G. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 16–23.
60. Schindler A. E. // *Gynecol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13. — Suppl. 6. — P. 35–40.
61. Schneider H. *Hormone Replacement Therapy and Quality of Life.* — Carnforth, 2002.
62. Shah S. H., Alexander K. P. // *Curr. Treat. Opt. Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 25–33.
63. Sitruk-Ware R. // *J. North Am. Menopaus. Soc.* — 2002. — Vol. 9, N 1. — P. 6–15.
64. Spences C. P., Goddard L. F., Stevenson J. C. // *J. Gynecol. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 341–355.
65. Stevenson J. C., Crook D., Goddard L. F. et al. // *Drugs.* — 1994. — Vol. 47. — Suppl. 2. — P. 35–41.
66. Stevenson J. C., Teter P., Lees B. // *Maturitas.* — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 197–203.
67. Tobias J. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1194–1198.
68. U. S. Preventive Task Force (USPSTF) // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 834–839.
69. Utian W. H., Gass M. L., Pickar J. H. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 306–314.
70. Weintraub M. S., Grosskopf I., Charach G. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1803–1806.

Поступила 16.12.04

© Н. П. ГОНЧАРОВ, Г. В. КАЦИЯ, 2006

УДК 612.43/45.018.2-053.2

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН И АДРЕНАРХЕ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Первое сообщение об усилении продукции 17-кетостероидов в организме здоровых детей до начала пубертата было опубликовано N. Talbot и соавт. в 1943 г. [53]. F. Albright и соавт. [1] ввели понятие "адренархе", которым все пользуются последние 50 лет. Позднее, с появлением более совершенных методов, было показано, что усиление экскреции 17-кетостероидов в этот период развития обусловлено повышенной секрецией корой надпочечников дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) [4]. Необходимо подчеркнуть, что содержание других надпочечниковых андрогенов — андростендиона и 11 β -гидроксиандростендиона — в период адренархе не увеличивается. Усиление их секреции регистрируется в возрасте 6–8 лет, т. е. несколько отстает от активации секреции ДГЭА.

Необходимо помнить о том, что андростендион является и продуктом метаболизма ДГЭА в периферических тканях. В отличие от него 11 β -гидроксиандростендион может образовываться только в корковом слое надпочечников, что обусловлено наличием соответствующей ферментной системы, которая локализована в ткани надпочечников [4].

В специальном исследовании с участием большого числа детей доказана тесная корреляция между нарастанием продукции ДГЭА в возрасте 6–8 лет и увеличением костного возраста детей. Уровень ДГЭА прогрессивно увеличивался, достигая максимума к 20 годам. Одновременно увеличивалась и экскреция с мочой 17-кетостероидов. Маркером секреции андростендиона является уровень 11 β -гидроксиандростендиона, так как пул андростендиона, как мы уже говорили, зависит от пери-

ферического превращения ДГЭА в данный стероид [12, 28, 40].

Главным и основным маркером адренархе является ДГЭАС, циркулирующий в периферической крови, и усиление его секреции в этот период предшествует началу гонадархе (пубертату) [48]. Концентрация ДГЭАС более информативна по сравнению со свободной формой стероида, так как сульфатная форма имеет продолжительность периода полураспада до 8–10 ч, тогда как свободный ДГЭА элиминируется из крови очень быстро (8–30 мин).

Реакция сетчатой зоны коры надпочечников на экзогенный АКТГ в различные периоды развития ребенка различна по степени выброса ДГЭА в кровь. В то же время супрессивный эффект дексаметазона не зависит от возраста [29].

До пубертата отсутствуют половые различия в количестве циркулирующего ДГЭА и его сульфата [13, 15–17, 61, 62]. Эта закономерность распространяется и на ранний пубертат, вплоть до стадии III по Таннеру. Слабовыраженная андрогенная активность ДГЭА способствует тому, что период адренархе (около 2 лет) протекает незаметно, и эндокринологи часто забывают о независимости адренархе от процесса пубертата, хотя у человека и высших обезьян оно всегда предшествует наступлению пубертата.

Принципиальное различие этих процессов заключается в механизмах регуляции. Пубертат всегда начинается с активации комплекса гипоталамус—гипофиз—гонады с повышением секреции гипоталамического гонадолиберина и/или чувствительности к нему гонадотропинов. В то же время период адренархе не сопровождается активацией секреции ни гонадолиберина, ни гонадотропинов.

Это наиболее четко проявляется на модели преждевременного полового развития. Для данной патологии центрального генеза у детей младше 6 лет характерно повышение уровня как гонадотропинов, так и половых стероидов, тогда как продукция надпочечниковых андрогенов остается неизменной и сопоставима с таковой у здоровых детей, паритетных по возрасту. Аналогичная ситуация наблюдается и у больных с дисгенезией гонад (синдром Тернера), у которых введение гонадолиберина сопровождается усилением секреции ЛГ и ФСГ; при этом продукция ДГЭА не изменяется [48].

Как уже отмечалось, уровень АКТГ и соответственно кортизола в период адrenaрхе остается неизменным, что свидетельствует о наличии дополнительного механизма, обеспечивающего активацию синтеза ДГЭА и андростендиона. Давно возникший вопрос о характере управления повышенной продукцией надпочечниковых андрогенов до настоящего времени не получил однозначного ответа.

По аналогии с участием ангиотензина в регуляции секреции альдостерона клубочковой зоной и АКТГ в регуляции синтеза кортизола пучковой зоной коры надпочечников была выдвинута гипотеза о наличии фактора, специфически ответственного за синтез андрогенов в сетчатой зоне. Из гипофиза был выделен ряд пептидов, производных проопиомеланокортина, возможных кандидатов на роль регуляторов синтеза ДГЭА и ДГЭАС [32, 44]. Однако их специфическое действие на стероидогенез не было доказано.

Согласно другой гипотезе, адrenaрхе наступает в результате действия внутринадпочечниковых факторов, которые вызывают постепенное созревание клеток сетчатой зоны и специфические изменения их ферментных систем стероидогенеза.

В частности, таким ключевым ферментом может быть 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, активность которой в детском возрасте динамично изменяется, а это в свою очередь может менять структуру образующихся стероидов. Так, повышенное образование андростендиона может приводить к увеличению образования эстрогенов, которые, как известно, могут в свою очередь ингибировать активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В процессе регуляции направленности стероидогенеза могут также принимать участие такие ферментные системы, как 17,20-лиаза P-450C-17 α -гидроксилаза и/или P-450-редуктаза. Периферическая трансформация надпочечниковых андрогенов в половые биологически активные стероиды играет важную роль в формировании и развитии половых признаков в процессе полового развития.

Сетчатая зона как место синтеза ДГЭА и его сульфатной формы является "преемницей" зародышевой зоны коры надпочечников, продуцирующей в огромных количествах ДГЭА — предшественник синтеза эстрогенов в плаценте. Как известно, к 6 годам заканчивается созревание морфоструктуры сетчатой зоны, что и обеспечивает начало последовательного нарастания синтеза ДГЭА, который характеризуется наличием к этому времени комплекса ферментных систем стероидогенеза.

Какое же биологическое значение для развития организма имеет период адrenaрхе с нарастающей

продукцией ДГЭА? Это связано с началом ускорения роста ребенка. Возможно, ДГЭА активирует гормон роста в этот период. Один из доказанных эффектов введения экзогенного ДГЭА — это активация образования инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I). Последний, как известно, является медиатором биологического действия гормона роста. Важная роль повышения продукции ДГЭА в период адrenaрхе связана с его влиянием на уровень глобулина, связывающего половые гормоны. Его содержание в крови в этом случае снижается, а это в свою очередь увеличивает уровень биологически доступного тестостерона. Необходимо особо подчеркнуть, что адrenaрхе характерно только для человека и человекообразных обезьян. У низших обезьян адrenaрхе отсутствует. У детенышей этих обезьян сразу после рождения регистрируется высокий уровень ДГЭА, который неуклонно уменьшается без последующего повышения. Очевидно, у них источником образования ДГЭА является зародышевая кора, и динамика уровня ДГЭА в крови отражает процесс ее инволюции. У шимпанзе уровень ДГЭА начинает повышаться с 5 лет, т. е. за 2 года до усиления синтеза тестостерона гонадами. Очевидно, надпочечниковые андрогены играют ключевую роль в запуске полового созревания. У низших обезьян этот процесс начинается раньше, чем у человека и человекообразных обезьян. У нелеченых детей с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) и повышенной продукцией ДГЭА процесс полового созревания ускорен. Возможно, это характерно только для отряда приматов и не является универсальным биологическим явлением. Например, у грызунов, надпочечники которых практически не синтезируют ДГЭА, процесс пубертата наступает рано и контролируется, по-видимому, другими факторами.

Предполагается, что среди возможных регуляторов секреции ДГЭА определенную роль играет гормон роста. Основные аргументы в пользу этого предположения следующие: возрастная динамика гормона роста полностью совпадает с возрастными изменениями в концентрации ДГЭА в крови; кроме этого, что не менее важно, найдены рецепторы в ткани коры надпочечников к гормону роста. Введение экзогенного СТГ сопровождается усилением продукции ДГЭА [52].

Больные с семейными формами дефицита глюкокортикоидных рецепторов имеют низкий уровень кортизола и ДГЭА в крови. У них отсутствует адrenaрхе. Заместительная терапия не приводит к подавлению повышенной продукции АКТГ [58].

Важно отметить, что дети с изолированным дефицитом гонадотропинов имеют нормальное развитие адrenaрхе. В то же время у детей с надпочечниковой недостаточностью адrenaрхе отсутствует. Эти данные с большой степенью вероятности свидетельствуют о доминирующей роли изменения активности ферментов стероидогенеза: снижении активности 3 β -ол-стероиддегидрогеназы и повышении активности 17,20-лиазы и 17-гидроксилазы [30] в развитии процесса адrenaрхе. Еще раз необходимо подчеркнуть, что адrenaрхе и гонадархе контролируются разными независимыми механизмами (см. таблицу).

Клинические доказательства раздельного контроля процессов ад-ренархе и гонадархе

Патология	Адре-нархе	Гона-дархе
Преждевременное адренархе	+	-
Первичная надпочечниковая недостаточность	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (< 6 лет)	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (> 6 лет)	+	+
Синдром Тернера	+	-
Синдром Кальмана	+	-
Конституциональная задержка развития	-	-

Преждевременное адренархе и его значение в последующем становлении репродуктивной функции и формировании ее патологии

Преждевременное адренархе определяется как состояние с ранним усилением продукции надпочечниковых гормонов и как следствие наступлением пубархе у девочек раньше 8 лет и у мальчиков раньше 9 лет [12]. Оно может сопровождаться появлением волос в подмышечной впадине, но этого признака может и не быть. Никаких других симптомов нарушения полового развития нет. Чаще всего ускоренное адренархе развивается в 3—8 лет, а иногда оно может наступить и в 6 мес. Необходимо подчеркнуть, что появление раннего адренархе, как и состояние преждевременного полового развития, намного чаще регистрируется у девочек (примерно в 10 раз чаще, чем у мальчиков) [50, 51].

У детей с церебральными нарушениями частота развития преждевременного адренархе увеличивается, половые различия исчезают [31, 55]. Необходимо заметить, что эти дети не имеют проблем с развитием и поведением. Избыток массы тела, обусловленный ожирением, также способствует наступлению преждевременного адренархе [25, 39].

Всегда нужно помнить о необходимости постоянного мониторинга за такими детьми, так как в последующий период жизни это состояние может быть причиной нарушений функции репродуктивной системы. Они будут вторичны как следствие повышенной продукции ДГЭА и ДГЭАС в раннем детстве. Нельзя также забывать о возможности повышения чувствительности тканей-мишеней к андрогенам типа тестостерона и андростендиона, которые легко образуются с участием соответствующих ферментных систем из ДГЭА. В этом случае увеличивается также образование важного метаболита ДГЭА — 3 β -андростендиола и его глюкуронида, который, как известно, оказывает выраженное андрогенное, а в некоторых случаях и эстрогенное действие.

До настоящего времени нам не известны механизмы, преждевременно включающие повышенную продукцию надпочечниковых андрогенов. Степень гормонального ответа на АКТГ у детей с преждевременным адренархе сопоставима с реакцией у детей в период начала пубертата и взрослых лиц. В этом исследовании в качестве маркеров использовали предшественники: 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон и 11-дезоксикортизол [45]. Клинически преждевременное адренархе

главным симптомом которого является усиленное лобковое оволосение, сравнительно легко можно дифференцировать от преждевременного ускоренного пубертата или опухолей надпочечников и гонад. Эти патологии наряду с усиленным ростом волос на лобке характеризуются также увеличением клитора, молочных желез, а у мальчиков — размеров семенников. Все эти симптомы могут появиться и при экзогенном введении биологически активных андрогенов. Подтвердить диагноз помогает определение уровня ЛГ, ФСГ и половых стероидов.

Очень важным моментом для понимания патогенеза возникновения преждевременного адренархе явилась работа М. New и соавт. [27, 36]. Они впервые высказали предположение о возможной взаимосвязи данного процесса с неклассической, или отсроченной, формой ВДКН. Позже наличие ассоциации с частичным дефектом ферментных систем, таких как 21-гидроксистероиддегидрогеназа (P-450-C21), 3 β -ол-стероиддегидрогеназа и 11-гидроксилаза (P-450-C11), было подтверждено и другими авторами [18, 36, 47, 49, 54, 59]. Однако далеко не во всех случаях преждевременного адренархе просматривается такая связь. Во многом это обусловлено этническими различиями частоты встречаемости неклассической формы ВДКН. В разных этнических группах детей она может колебаться от 3 до 7%. Выявление такой формы ВДКН также сопряжено с диагностическими трудностями. Часто уровень основных маркеров в сыворотке крови, таких как тестостерон, андростендион, 17-гидроксипрогестерон, при наличии ВДКН остается в пределах верхней границы нормы. Однако если уровень названных стероидов превышает границу допустимых колебаний или имеет место необычно раннее пубархе, необходимо проведение теста с АКТГ. В этом случае, если выброс 17-гидроксипрогестерона в ответ на введение АКТГ в несколько раз превышает базальный уровень, необходимо проведение генетического исследования для окончательного диагноза. При наличии генетического дефекта пациенту назначают соответствующую терапию производными кортизола. Обычно мутация затрагивает ген CYP21 [6].

Более сложная диагностическая ситуация с определением дефицита 3 β -ол-стероиддегидрогеназы. Рекомендуется проведение теста с АКТГ, и в этом случае, если выброс стероидов Δ^5 -ряда (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона) в кровяное русло достигает 10 стандартных отклонений по сравнению с нормальным уровнем, можно рассматривать возможность мутации гена, кодирующего 3 β -ол-стероиддегидрогеназу.

Всегда нужно помнить об идиопатической форме гиперандрогении, которая обусловлена чисто функциональной надпочечниковой гиперандрогенией [46], что может быть связано с гиперплазией сетчатой зоны коры надпочечников. Нельзя также забывать о возможности нарушения регуляции P-450-C17 в самом яичнике, которое затрагивает Δ^4 -путь синтеза стероидов.

Важный вывод был сделан в проспективном исследовании, в котором наблюдали 70 девочек из



Диагностический алгоритм преждевременного адrenaрхе

Северной Италии и 57 — из Северной Испании. Авторы полагают, что преждевременное адrenaрхе может являться причиной ускоренного роста и костного созревания и не сказывается на времени наступления пубертата, его развитии, а также конечном росте [21, 41]. Однако остается нерешенным вопрос о том, как сказывается преждевременное адrenaрхе в последующие периоды развития женского организма и прежде всего репродуктивной системы, включая нарушения функции яичников, гиперандрогенизм и т. д.

В ряде работ было зарегистрировано увеличение частоты гирсутизма у девушек в периоды до и после пубертата [43], у которых в детстве наблюдалось преждевременное адrenaрхе. По данным ультразвукового исследования частота встречаемости кистозного поражения яичников у них была значительно выше, чем у паритетных по возрасту девушек общей популяции.

В пользу того, что яичники могут вносить свой вклад в дисбаланс стероидогенеза, свидетельствуют исследования с введением агонистов гонадолиберина. У 58% девушек с симптомами гиперандрогенизма отмечен повышенный выброс 17-гидроксипрогестерона в ответ на введение лейпромида, производного гонадотропин-рилизинг гормона [22]. Яичниковый гиперандрогенизм чаще встречается у девушек, имевших в детстве преждевременное адrenaрхе. Возможно, это связано с изменением активности цитохрома P-450-C17, имеющего единый ген для надпочечников и гонад [33]. Активация 17-гидроксилазы в период преждевременного адrenaрхе в последующем распространяется на яичник, что и проявляется симптомами гиперандрогенизации. В дальнейшем такое состояние может приводить к нарушению основного процесса — овуляции. Одновременно у 70% таких пациенток регистрируются повышенный выброс в общую циркуляцию надпочечниковых андрогенов ДГЭА, андростендиона и повышенная секреция инсулина [24].

Диагностический алгоритм при гиперандрогении, необходимый для постановки диагноза преждевременного адrenaрхе, можно представить в виде схемы (см. рисунок).

Как известно, период пубертата характеризуется повышением концентрации инсулина в крови как натощак, так и после приема пищи, а также снижением чувствительности к инсулину. При этом параллельно с нарушением метаболизма глюкозы регистрируется увеличение в крови содержания СТГ, ИФР-I и его связывающего белка 3 и снижение уровня связывающего белка 1 и глобулина, связывающего половые гормоны [2, 3, 42]. Чувствительность к инсулину в период пубертата имеет половые различия [26]. Гиперинсулинемия и повышение ИФР-I в период пубертата ряд авторов рассматривают как факторы, инициирующие развитие поликистоза яичников [37]. Оба соединения способны стимулировать продукцию андрогенов текаклетками яичников. Однако до настоящего времени неясно, являются ли гиперинсулинемия и резистентность к инсулину причинными факторами, индуцирующими гиперандрогенизм. Повышение уровня инсулина может быть обусловлено снижением связывающей способности белка 1 ИФР-I с одновременным повышением уровня в крови последнего, который, как уже отмечалось, активирует стероидогенез в яичниках. Дисбаланс связывающей способности вышеуказанных транспортных белков ряд авторов считают предиктором развития в дальнейшем диабета 2-го типа [19]. Истоки таких нарушений восходят к периоду преждевременного адrenaрхе.

В большинстве работ зафиксированы гиперинсулинемия и инсулинорезистентность у лиц с ожирением и без него, страдающих поликистозом яичников с гиперандрогенизмом. В то же время описаны случаи, когда такая линейная зависимость отсутствует при наличии гирсутизма [56]. Хотя комбинация поликистоза и ожирения оказывает синергическое неблагоприятное действие на углеводный обмен, инсулинорезистентность может формироваться у больных без ожирения [11] и, очевидно, зависит от степени гиперандрогенизма. До настоящего времени неясен механизм развития инсулинорезистентности при поликистозе яичников. Одно из предположений основано на способности андрогенов снижать чувствительность тканей к инсулину. Ингибирование действия андрогенов с помощью антиандрогенов у женщин с гиперандрогенизмом

немией повышало чувствительность тканей к инсулину, но при этом не было зафиксировано повышенного уровня инсулина в крови [8, 14, 34]. В специальных исследованиях при моделировании гиперинсулинемии было отмечено повышение уровня андрогенов в крови [5, 9]. Снижение уровня инсулина при использовании диазоксиды (аналога соматостатина), троглитазона сопровождается уменьшением содержания циркулирующих андрогенов [7, 10]. Патогенетическая основа такой взаимосвязи, возможно, обусловлена повышением в яичниках ферментной системы P-450-C17 под влиянием гиперинсулинемии, что имеет место у женщин с поликистозом [35].

У девушек с преждевременным аденоархе и функциональной овариальной гиперандрогенией частота гиперинсулинемии выше по сравнению с девушками контрольной группы аналогичного возраста [23]. Однако у 27% обследованных девушек с преждевременным аденоархе без гиперандрогении также зафиксирован повышенный уровень инсулина в крови по сравнению с лицами контрольной группы. Степень яичниковой гиперандрогении в данном исследовании оценивали с помощью теста с агонистом гонадолиберина и определением биологически доступного тестостерона. Наиболее высокий уровень андрогенов был характерен для девушек с высоким индексом массы тела.

Важно отметить, что активирующее влияние инсулина на секрецию яичниковых андрогенов реализуется через рецептор к инсулину в клетках гонад [38, 60]. Интересно подчеркнуть наличие аналогичных рецепторов в клетках Лейдига, продуцирующих тестостерон. Огромное количество работ посвящено генетическому фактору. М. Urbanek и соавт. [57] исследовали 37 генов — кандидатов на поликистоз яичников и гиперинсулинемию. Ассоциация была обнаружена только с геном фоллистатина. Последний является связывающим белком к активину, который относится к семейству трансформирующего фактора роста β . Фоллистатин присутствует в поджелудочной железе, яичниках, гипофизе и коре надпочечников. Можно предположить, что увеличение активности фоллистатина способно активировать продукцию овариальных андрогенов, одновременно снижая секрецию ФСГ и изменяя продукцию инсулина.

В отличие от девочек преждевременное аденоархе у мальчиков не сопровождается какими-либо нарушениями во всех звеньях эндокринной системы, включая репродуктивную. Метаболическое звено также остается интактным; организм мальчиков развивается нормально.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albright F., Smith P. H., Fraser R. // *Am. J. Med. Sci.* — 1942. — Vol. 204. — P. 625–648.
2. Amiel S. A., Caprio S., Sherwin R. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72, N 2. — P. 277–282.
3. Argente J., Barrios V., Pozo J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, N 6. — P. 1522–1528.
4. Baulieu E. E., Corpechot C., Dray F. et al. // *Recent Prog. Horm. Res.* — 1965. — Vol. 21. — P. 411–500.
5. Burghen G. A., Givens J. R., Kitabchi A. E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1980. — Vol. 50, N 1. — P. 113–116.

6. Deneux C., Tardy V., Dib A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 207–213.
7. Dunaif A., Graf M. // *J. Clin. Invest.* — 1989. — Vol. 83, N 1. — P. 23–29.
8. Dunaif A., Green G., Futterweit W., Dobrjansky A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 70, N 3. — P. 699–704.
9. Dunaif A. // *Horm. Res.* — 1992. — Vol. 37. — Suppl. 3. — P. 39–44.
10. Dunaif A., Scott D., Finegood D. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 9. — P. 3299–3306.
11. Ehrmann D. A., Sturis J., Byrne M. M. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96, N 1. — P. 520–527.
12. Forest M. G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 47, N 5. — P. 931–937.
13. Freemark M., Driscoll P., Maaskant R. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1107–1117.
14. Geffner M. E., Kaplan S. A., Bersch N. et al. // *Fertil. and Steril.* — 1986. — Vol. 45, N 3. — P. 329–333.
15. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. — 1978. — Vol. 8. — P. 15–25.
16. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 57. — P. 56–61.
17. Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F. et al. // *J. Steroid Biochem.* — 1979. — Vol. 1. — P. 571–577.
18. Granoff A. B., Chasalow F. I., Blethen S. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1985. — Vol. 60, N 3. — P. 409–415.
19. Haffner S. M., Valdez R. A., Morales P. A. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77, N 1. — P. 56–60.
20. Holownia P., Owen E. J., Conway G. S. et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1992. — Vol. 41, N 3. — P. 875–880.
21. Ibanez L., Virdis R., Potau N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 254–257.
22. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, N 6. — P. 1778–1784.
23. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 1237–1243.
24. Ibanez L., Potau N., Zampolli M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 7. — P. 2283–2288.
25. Jabbar M., Pugliese M., Fort P. et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1991. — Vol. 10, N 4. — P. 289–296.
26. Jiang X., Srinivasan S. R., Radhakrishnamurthy B. et al. // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 97, N 3. — P. 357–360.
27. Kohn B., Levine L. S., Pollack M. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1982. — Vol. 55, N 5. — P. 817–827.
28. Korth-Schutz S., Levine L. S., New M. I. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1976. — Vol. 42, N 6. — P. 1005–1013.
29. Korth-Schutz S., Levine L. S., New M. I. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1976. — Vol. 82, N 2. — P. 342–352.
30. Lin C. J., Mendonca B. B., Lucon A. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2671–2676.
31. Liu N., Grumbach M. M., De Napoli R. A., Morishima A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1965. — Vol. 25, N 10. — P. 1296–1308.
32. Mellon S. H., Shively J. E., Miller W. L. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72, N 1. — P. 19–22.
33. Miller W. L. // *Endocr. Rev.* — 1988. — Vol. 9, N 3. — P. 295–318.
34. Moghetti P., Tosi F., Castello R. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 952–960.
35. Nestler J. E., Jakubowicz D. J. // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, N 9. — P. 617–623.
36. New M. I., Lorenzen F., Lerner A. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1983. — Vol. 57, N 2. — P. 320–326.
37. Nobels F., Dewailly D. // *Fertil. and Steril.* — 1992. — Vol. 58, N 4. — P. 655–666.
38. O'Connell Y., McKenna T. J., Cunningham S. K. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1994. — Vol. 48, N 2–3. — P. 235–240.
39. Pang S. // *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.* — 1984. — Vol. 13. — P. 173–184.
40. de Peretti E., Forest M. G. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1978. — Vol. 47, N 3. — P. 572–577.
41. Pere A., Perheentupa J., Peter M., Voutilainen R. // *Eur. J. Pediatr.* — 1995. — Vol. 154, N 5. — P. 346–352.
42. Potau N., Ibanez L., Rique S., Carrascosa A. // *Horm. Res.* — 1997. — Vol. 48, N 5. — P. 219–226.
43. Rao J. K., Chihai H. J., Johnson C. M. // *J. Reprod. Med.* — 1985. — Vol. 30, N 4. — P. 361–365.
44. Robinson P., Bateman A., Mulay S. // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129, N 2. — P. 859–867.

45. Rosenfield R. L., Rich B. H., Lucky A. W. // J. Pediatr. — 1982. — Vol. 101, N 6. — P. 1005–1009.
46. Rosenfield R. L. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 3. — P. 878–880.
47. Sakkal-Alkaddour H., Zhang L., Yang X. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 11. — P. 3961–3965.
48. Sklar C. A., Kaplan S. L., Grumbach M. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51, N 3. — P. 548–556.
49. Siegel S. F., Finegold D. N., Urban M. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74, N 2. — P. 239–247.
50. Sigurjonsdottir T. J., Hayles A. B. // Clin. Pediatr. — 1968. — Vol. 7, N 1. — P. 29–33.
51. Silverman S. H., Migeon C. J., Rosenberg E., Wilkins L. // Pediatrics. — 1952. — Vol. 10. — P. 426–432.
52. Smith R. G., Pong S. S., Hickey G. et al. // Recent Prog. Horm. Res. — 1996. — Vol. 51. — P. 261–285.
53. Talbot N. B., Butler A. M., Rodriguez P. M., MacLachan E. A. // Am. J. Dis. Child. — 1943. — Vol. 65. — P. 364–375.
54. Temneck J. W., Pang S. Y., Nelson C., New M. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 3. — P. 609–617.
55. Thamdrup E. // Nord. Med. — 1965. — Vol. 74, N 14. — P. 1013–1018.
56. Toscano V., Bianchi P., Balducci R. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1992. — Vol. 36, N 2. — P. 197–202.
57. Urbanek M., Legro R. S., Driscoll D. A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96, N 15. — P. 8573–8578.
58. Weber A., Clark A. J., Perry L. A. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1997. — Vol. 46, N 4. — P. 431–437.
59. White P. C., Curnow K. M., Pascoe L. // Endocr. Rev. — 1994. — Vol. 15, N 4. — P. 421–438.
60. Willis D., Franks S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 12. — P. 788–790.
61. Yamaji T., Ishibashi M., Takaku F. et al. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1989. — Vol. 120. — P. 655–660.
62. Zogopoulos G., Albrecht S., Pielsch T. et al. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2949–2953.

Поступила 16.07.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.441-006.6-055.5/7-07-08

У. В. Румянцева, А. А. Ильин, П. О. Румянцев

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Отделение радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами (зав. — доктор мед. наук
В. С. Медведев) Медицинского радиологического научного центра (дир. — акад. РАМН А. Ф. Цыб) РАМН,
Обнинск

Медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ) — достаточно редкое заболевание, составляет 5–7% от всех случаев рака щитовидной железы (ЩЖ) [1]. Спорадическая форма МРЩЖ наблюдается в 70–80% случаев, семейная (наследственная — аутосомно-доминантный тип наследования) — в 20–30% [72]. Клиническая картина наследственной формы МРЩЖ в отличие от спорадической характеризуется более ранней манифестацией заболевания, мультицентричностью опухолевого роста и поражением обеих долей ЩЖ (табл. 1) [2, 47]. Наследственный МРЩЖ представлен тремя клиническими вариантами: семейным МРЩЖ (СМРЩЖ), а также МРЩЖ в составе синдромов множественных эндокринных неоплазий (МЭН) типов 2А и 2Б (см. табл. 1) [72, 79, 84]. Медуллярная карцинома наиболее благоприятно протекает при СМРЩЖ: заболевание манифестирует позднее, чем у больных с МЭН 2А и 2Б и в большинстве случаев протекает менее агрессивно. В настоящее время СМРЩЖ чаще рассматривают как возможный синдром МЭН 2А, так как наличие на момент постановки диагноза только медуллярной карциномы не исключает развития феохромоцитомы и гиперпаратиреоза в дальнейшем [10]. Наиболее агрессивным течением отличается МРЩЖ при синдроме МЭН 2Б: это проявляется возникновением заболевания в молодом, обычно до 10 лет, возрасте и ранними регионарными и отдаленными метастазами, которые на момент постановки диагноза выявляются в 80 и 20% случаев соответственно.

Герминальные мутации при наследственном МРЩЖ

Семейные формы МРЩЖ вызваны точковыми мутациями в RET-протоонкогене (от англ. Rearranged during Transfection). Этот ген, располагающийся в центромерном участке хромосомы 10 (10q11.2), впервые был клонирован и подробно изучен в 1985 г. [75, 81]. Наличие в нем мутаций при МРЩЖ впервые было описано в 1987 г. С. Mathew и соавт. [53], а в 1993 г. у членов семьи с МЭН 2А были выявлены однотипные мутации [17, 32, 55, 56]. RET-протоонкоген кодирует тирозинкиназу рецептора, последняя отвечает за пролиферацию клеток — производных нервного гребня (С-клеток ЩЖ, клеток парашитовидных желез, хромоаффиных клеток надпочечников и кишечных ганглиев). Ген состоит из 21 экзона, 10 из них кодируют экстрацеллюлярный лигандсвязывающий домен RET-рецептора, который имеет кадериноподобный и цистеин-богатый регионы, 1 экзон кодирует трансмембранный домен, а остальные экзоны — цитоплазматический (интрацеллюлярный) тирозинкиназный домен, который находится на С-терминальном участке молекулы [39]. Мутации в RET-протоонкогене повышают активность тирозинкиназы [71], вызывая развитие С-клеточной гиперплазии (СКГ) и МРЩЖ (СМРЩЖ и МЭН 2А) [81], феохромоцитомы [37, 70] и гиперплазии или аденом парашитовидных желез.

К настоящему времени в мировой литературе описано около 25 герминальных (наследуемых) мутаций в 19 кодонах гена RET, которые находят у 97% пациентов с МЭН 2А, у 95% с МЭН 2Б и у 86%