

развития заболевания, открывающаяся на основании анализа полного HLA-DRB1-генотипа. Сопоставляя присутствие в нем "диабетогенных", нейтральных и протективных HLA-DRB1-специфичностей, можно прийти к выводу о наличии или отсутствии у данного пациента, в том числе из членов семьи со случаями диабета, повышенной предрасположенности к развитию заболевания.

Заключение

Подобный подход открывает принципиальную возможность установления индивидуального риска развития СД1. Разумеется, дальнейшие исследования в области иммуногенетики СД1 могут резко повысить эффективность этого подхода. Тот уровень (HLA-DRB1-генотипирование), на котором удалось установить такую возможность, уже сегодня позволяет проводить подобного рода оценку не только в специализированных научных центрах, но и в любом практи-

ческом учреждении, имеющем обычную ПЦР-лабораторию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Л. П., Дедов И. И., Болдырева М. Н. и др. // Иммунология. — 2003. — Т. 24, № 5. — С. 308—311.
2. Балаболкин М. И., Дедов И. И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 1 (6). — С. 2—10.
3. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М., 2005.
4. Caillat-Zucman S., Djilali-Saiah I., Timsit J. // Genetic Diversity of HLA / Ed. D. Charron. — Paris, 1997. — P. 389—398.
5. Christen U., Edelmann K., McGavern D. et al. // Clin. Invest. Med. — 2004. — Vol. 27, N 4. — P. 89.
6. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — Suppl. 2. — P. 82—89.
7. Rajni Rani, Sood A., Goswami R. // Tissue Antigens: 13-th International Congress on Histocompatibility and Immunogenetics. — Seattle, 2002. — P. 20.
8. Wucherpfenning K. W., Strominger I. L. // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 181. — P. 1597—1601.
9. Yasunaga S., Kimura A., Hamaguchi K. et al. // Tissue Antigens. — 1996. — Vol. 47. — P. 37—48.

Поступила 11.01.06

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.432-006.55-092:612.017.2:577.175.61-07

В. Н. Бабичев¹, Е. И. Марова¹, Т. А. Кузнецова¹, Е. И. Адамская¹, Б. А. Кадашев², Л. И. Астафьева², О. Н. Яцишина², А. Н. Шкарубо²

РЕЦЕПТОРЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ПРОЛАКТИНОМАХ ГИПОФИЗА У БОЛЬНЫХ РАЗНОГО ПОЛА

¹Лаборатория физиологии эндокринной системы, отделение нейроэндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, ²Институт нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко РАМН, Москва

Предпринята попытка расшифровать механизм возникновения опухолей гипофиза—пролактином у лиц разного пола. Исследованы вопросы наличия или отсутствия андрогенных рецепторов в опухолях. Анализ концентрации ядерных рецепторов, в частности эстрогенных, показал более высокую их концентрацию в пролактинпозитивных аденомах гипофиза по сравнению с неактивными аденомами гипофиза. Рецепторы андрогенов обнаружены в гонадотропных и лактотропных клетках интактного гипофиза. Анализ концентрации ядерных рецепторов тестостерона в различных морфологических типах аденом гипофиза не выявил отличий в ЛГ/ФСГ-позитивных и пролактинпозитивных опухолях.

Ключевые слова: гипофиз, пролактиномы, рецепторы половых гормонов.

An attempt was made to interpret the mechanism responsible for the occurrence of pituitary tumors - prolactinoma in persons of different sex. The presence or absence of androgenic receptors in the tumors was studied. Analysis of the concentration of nuclear receptors, estrogen ones in particular, showed their higher concentration in prolactin-positive pituitary adenomas than in inactive pituitary adenomas. Androgen receptors were detected in the gonadotropic and lactotropic cells of the intact pituitary. Analysis of the concentration of nuclear testosterone receptors in different morphological types of pituitary adenomas revealed no differences in the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone-positive and prolactin-positive tumors.

Key words: pituitary, prolactinomas, sex hormone receptors.

Основными регуляторами секреции пролактина и гонадотропинов являются половые гормоны, в частности эстрогены [3]. Они же являются ведущими факторами, оказывающими влияние на развитие гипофизарных аденом, в частности пролактином [25]. Эксперименты на животных показали, что длительное введение эстрадиола может индуцировать развитие опухолей гипофиза [23]. У людей повышенный риск роста опухолей гипофиза отмечали во время беременности [14], т. е. когда повышен уровень эстрадиола в крови, или при терапии экзогенными эстрогенами [25]. В настоящее время считается, что регуляторное действие эстрогенов опосредуется через эстрогенные рецепторы

[11, 22, 29] и если цитоплазматические рецепторы определяют чувствительность ткани к гормонам, то уровень биологического ответа определяется ядерными рецепторами [8, 11, 18]. Показано также, что андрогены оказывают непосредственное влияние *in vitro* на различные гипофизарные клетки [16], включая некоторые аденомы гипофиза у людей [8, 10]. Такой ответ на влияние андрогенов предполагает наличие клеточных андрогенных рецепторов в опухолях, однако работ об экспрессии этих рецепторов очень мало и результаты их противоречивы [10, 18, 27]. В связи с этим нами и была проведена работа по изучению роли половых гормонов в возникновении пролактином у особей разного пола.

Таблица 1

Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в опухолевых тканях

Тип опухоли	Возраст, годы	Уровень пролактина, мЕ/мл	Ядерные рецепторы, фмоль на 1 мг ДНК	
			эстрадиола	тестостерона
Пролактинсекретирующая аденома гипофиза	32	2000—6000	150,9 ± 16,1 (13)	322,9 ± 48,3 (13)
Неактивная аденома гипофиза	44	Менее 2000	97,7 ± 12,2* (31)	312,2 ± 29,1 (35)
Краниофарингиома	—	—	96,8 ± 12,0* (25)	343,4 ± 28,6 (28)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — число опухолей. * — $p < 0,01$ по сравнению с пролактинсекретирующей аденомой гипофиза.

Материалы и методы

Материал для исследования был получен после оперативного вмешательства у 13 больных с пролактинсекретирующей опухолью аденогипофиза (7 женщин и 6 мужчин), у 31 больного с неактивной аденомой гипофиза (НАГ) с умеренной гиперпролактинемией (13 женщин и 18 мужчин), у 32 больных с краниофарингиомой (12 женщин и 20 мужчин). Опухолевую ткань гомогенизировали в 0,01 М ТЕМ-буфере (0,01 М трис-НСl, 0,0015 М ЭДТА, 0,01 М 2-меркаптоэтанол рН 7,4), затем центрифугировали 10 мин при 800g.

Для получения ядерного материала осадок гомогената подвергали дальнейшей гомогенизации в 0,01 М ТЕ-буфере (0,01 М трис-НСl, 0,0015 М ЭДТФ рН 6,8). Ядра выделяли по методу Chauveau в модификации В. М. Кедровой и Л. В. Орловой [4], основанной на различии в плотности ядер и остальных клеточных элементов: при центрифугировании в 2,2 М сахарозе при 18 000 g в течение 60 мин ядра оседают на дно, тогда как другие клеточные элементы всплывают.

Для определения способности ядер, выделенных из ткани опухоли, связывать эстрадиол или тестостерон применяли метод Anderson и соавт [5], обеспечивающий обмен эндогенного гормона, находящегося в клеточном ядре, на радиоактивный гормон инкубационной среды. В качестве меченых гормонов использовали 17β -2,4,6,7- ^3H -эстрадиол (^3H -Э, удельная активность 108,8 Ки/ммоль фирмы "Amersham", Англия) и 1,2,6,7- ^3H -тестостерон (^3H -Т, удельная активность 90,4 Ки/ммоль, Санкт-Петербург). Пробы ядерной суспензии инкубировали с насыщающими концентрациями ^3H -Э (6,10-9М) и ^3H -Т (40,10-9М). Инкубацию осуществляли при 32°C в течение 60 мин. Свободный гормон от связанного с ядрами отмывали дважды ТЕ-буфером (рН 6,8) и осадок переносили 1,5 мл

этанола в сцинтилляционные флаконы. Радиоактивность в пробах просчитывали в жидкостно-сцинтилляционном счетчике SL-30 "Intertech-nique". Количество связывающих мест в ядрах рассчитывали в фемтомолях на 1 мг ДНК, а содержание ДНК — по методу Burton [9].

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза, составляя $150,9 \pm 16,1$ фмоль на 1 мг ДНК (табл. 1), и достоверно ($p < 0,05$) превышала концентрацию рецепторов в НАГ ($97,7 \pm 12,2$ фмоль на 1 мг ДНК). Средняя концентрация эстрогенных рецепторов в опухолевых клетках исследуемых макроаденом гипофиза составила $113,4 \pm 69,0$ фмоль на 1 мг ДНК. В клетках краниофарингиомы число ядерных эстрадиолсвязывающих мест было ниже ($p < 0,05$), чем в пролактиноме, но не отличалось от такового в клинически гормонально-неактивной аденоме гипофиза. Концентрация ядерных рецепторов тестостерона была одинаковой как в макроаденомах гипофиза, так и в краниофарингиоме.

Анализ данных о концентрации ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в аденомах гипофиза в зависимости от пола (табл. 2) показал, что в опухолевой ткани пролактином она не различалась у мужчин и женщин и составила соответственно $149,2 \pm 25,1$ и $152,4 \pm 22,7$ фмоль на 1 мг ДНК. Более того, у женщин в обоих типах аденом гипофиза концентрация ядерных эстрогенных рецепторов была одинаковой ($152,4 \pm 22,7$ и $125,6 \pm 24,5$ фмоль на 1 мг ДНК). В отличие от этих данных у мужчин концентрация рецепторов эстрадиола была достоверно ниже ($p < 0,05$) в НАГ по сравнению с пролактиномой ($77,6 \pm 9,6$ и $149,2 \pm 25,1$ фмоль

Таблица 2

Концентрация ядерных рецепторов эстрадиола и тестостерона в опухолевых тканях в зависимости от пола больного

Тип аденомы гипофиза	Группа	Пол	Ядерные рецепторы, фмоль на 1 мг ДНК	
			эстрадиола	тестостерона
Пролактинсекретирующая	1	Ж	152,4 ± 22,7 (7)	280,0 ± 51,6 (8)
Неактивная	2	Ж	125,6 ± 24,5 (13)	286,2 ± 49,6 (14)
Пролактинсекретирующая	3	М	149,2 ± 25,1 (6)	391,5 ± 93,9 (5)
Неактивная	4	М	77,6 ± 9,6* (18)	329,6 ± 6,0 (21)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой 3.

Таблица 3
Распределение опухолей гипофиза в зависимости от концентрации эстрогенных рецепторов

Концентрация эстрогенных рецепторов, фмоль на 1 мг ДНК	Пролактиномы	НАГ
Менее 100	2	19
Более 100	11	12
Всего опухолей...	13	31

на 1 мг ДНК). Не было отмечено различий в числе эстрадиолсвязывающих мест в НАГ у мужчин и женщин. Что касается ядерных рецепторов тестостерона, то мы не обнаружили различий в их концентрации между пролактиномой и аденомой гипофиза как у мужчин, так и у женщин.

В ходе анализа все исследуемые макроаденомы гипофиза были разделены на две группы: с концентрацией эстрогенных рецепторов более 100 фмоль на 1 мг ДНК, которая рассматривалась как значимая, и менее 100 фмоль на 1 мг ДНК (табл. 3). Детальный анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была достоверно выше в пролактиномах по сравнению с таковой в НАГ ($p = 0,005$).

Полученные нами данные находят свое подтверждение в аналогичных исследованиях других авторов [8, 18, 30]. Используя различные методы определения рецепторов стероидных гормонов (иммуноферментный, метод конкурентного связывания, гибридизации *in situ*), большинство авторов утверждают, что эстрогенные рецепторы широко распространены в опухолях гипофиза, хотя в пролактиномах наблюдалась более высокая их экспрессия по сравнению с таковой в других гормонсекретирующих опухолях. В своих исследованиях [1, 2] мы показали, что концентрация ядерных рецепторов эстрадиола была максимальной в аденоматозных клетках пролактинсекретирующих опухолей гипофиза по сравнению с таковой в других исследованных опухолях (невриноме, менингиоме, астроцитоме, глиоме) [1]. Следовательно, можно говорить о корреляции между уровнем пролактина и концентрацией ядерных рецепторов эстрадиола. В некоторых работах [11, 32] была также показана четкая корреляция между продукцией пролактина и экспрессией эстрогенных рецепторов. L. Stefanescu и соавт. [30] не обнаружили корреляции между экспрессией мРНК эстрогенных рецепторов, содержанием пролактина, размером опухоли или уровнем пролактина в крови. Не вызывает сомнения тот факт, что в этих опухолях секреция пролактина регулируется эстрогенами и антиэстрогенами. Действительно, антиэстроген тамоксифен снижал уровень пролактина у больных с макропролактиномой [21] и подавлял его секрецию в пролактиномах *in vitro* [7]. Скорее всего, это его действие опосредовано эстрогенными рецепторами, что подтверждается отсутствием информации о наличии эстрогенных рецепторов в микропролактиномах или положительном влиянии тамоксифена на уровень пролактина в сыворотке.

Ряд авторов полагают, что эстрогенные рецепторы играют важную роль не только в продукции

пролактина, но и в пролиферации лактотрофов. Например, длительное введение эстрогена вызывает гиперплазию лактотрофов и аденому гипофиза у грызунов [31]. У людей, по мнению этих авторов, роль эстрогенов в клеточной пролиферации опухоли все еще до конца не ясна. В некоторых работах показано, что рост опухоли стимулируется эстрогенами и тормозится андрогенами. Так, использованные пероральных контрацептивов связано с быстрым увеличением размера и секреции некоторых лактотрофных аденом [13], а также при применении эстрогенной терапии в патогенезе лактотрофной аденомы при изменении пола с мужского на женский [20].

Однако появились работы, свидетельствующие о том, что эстрогенные рецепторы в дополнение к их общепризнанной роли в качестве эстрогенактивирующего фактора транскрипции могут непосредственно взаимодействовать с пептидными факторами роста независимо от эстрадиола [17]. Следовательно, эстрогенные рецепторы могут участвовать в клеточной пролиферации и посредством ряда внутриклеточных митогенных путей.

Существенный вклад в решение данной проблемы внесли работы, освещающие механизмы взаимодействия бромкриптина, широко используемого при лечении аденом гипофиза, с эстрогенными рецепторами. В опытах *in vitro* было показано, что длительное воздействие бромкриптина на пролактинсекретирующую аденому гипофиза вызывает заметное снижение (или исчезновение) мРНК эстрогенных рецепторов, которое указывает на подавление транскрипции гена рецепторов эстрадиола. Было показано, что агонист дофамина уменьшает размер опухоли, подавляет выброс и синтез пролактина и вызывает существенное снижение содержания мРНК пролактина [19]. Это свидетельствует о том, что низкий уровень транскрипции гена эстрогенных рецепторов может играть определенную роль в ингибировании продукции пролактина в пролактиномах при введении бромкриптина. Авторы также полагают, что сниженная транскрипция гена рецепторов эстрадиола может выступать в качестве одного из механизмов, объясняющих инволюцию лактотрофных клеток аденомы.

На основании полученных результатов и данных литературы можно предположить, что эстрогены играют определенную роль в патогенезе пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Как отмечено выше, у мужчин и женщин с пролактиномами гипофиза концентрация рецепторов эстрадиола была одинаковой. Однако у мужчин обнаружена более высокая концентрация эстрогенных рецепторов в пролактиномах и НАГ. Наши данные совпадают с результатами Н. Накао и соавт. [24], которые также не обнаружили различий в уровне эстрогенных рецепторов в пролактиноме у мужчин и женщин.

У больных с НАГ, сопровождающейся умеренной пролактинемией, отсутствуют клинические проявления эндокринных расстройств, указывающих на избыточную гормональную секрецию. Хорошо известно, что около 85% НАГ способны секретировать гормоны, главным образом гликопротеиновые.

В случае НАГ, когда секреция гонадотропинов не всегда обнаруживается *in vivo*, секреция гонадотропинов этими аденомами может быть обнаружена с помощью культуры ткани или иммуногистохимическими методами. Нами было проведено иммуногистохимическое исследование для выявления наличия ядерных эстрогенных рецепторов в различных морфологических типах аденом. Было показано, что неактивные опухоли гипофиза, которые не проявляли иммунореактивности к гонадотропинам, имели самую низкую экспрессию рецепторов. Данные литературы также свидетельствуют о том, что экспрессия рецепторов эстрогенов была обнаружена в гонадотропных гипофизарных опухолях [15, 24]. Результаты проведенных исследований показали, что большинство НАГ были ЛГ/ФСГ-позитивными. Концентрация эстрогенных рецепторов была максимальной в пролактинпозитивных аденомах (114 фмоль на 1 мг ДНК), а в ЛГ/ФСГ-позитивных аденомах она была ниже и составляла 81 фмоль на 1 мг ДНК. Однако незначительное количество исследований не позволяет говорить о достоверности полученных данных.

Некоторые исследователи не обнаружили эстрогенных рецепторов в НАГ [24, 32]. S. Asa и соавт. [6] в 96 из 99 случаев обнаружили выброс ЛГ, ФСГ или α -субъединицу гликопротеиновых гормонов *in vitro*. По мнению N. Gittoes и соавт. [12], именно сниженная экспрессия эстрогенных рецепторов может объяснить высокий уровень α -субъединицы в НАГ. Регуляция секреции ЛГ и ФСГ эстрадиолом осуществляется за счет эстрогенных рецепторов, присутствующих в гонадотропинсекретирующих опухолях и НАГ. M. Jaffrain-Rea и соавт. [18] показали, что концентрация цитоплазматических рецепторов эстрадиола в обоих типах аденом была примерно одинаковой, тогда как в пролактиноме она достоверно отличалась от таковой.

Мы не показали различий в концентрации ядерных рецепторов эстрадиола в аденомах гипофиза (НАГ и пролактиномах) с инфильтративным и неинфильтративным характером роста.

Исследования последних лет расширили наши представления о механизмах физиологического действия эстрадиола на гипофизарные клетки через ядерные рецепторы [3]. Эстрогенные клетки работают как димер, модулируя транскрипцию гена. Показано существование двух отдельных, но связанных между собой форм эстрогенных рецепторов α и β с отчетливой тканевой экспрессией [28]. При этом α -форма эстрогенных рецепторов может быть специфическим медиатором действия эстрадиола в лактотрофах, тогда как β -форма рецептора — в гонадотрофах. Авторы полагают, что поскольку эти две формы рецепторов обладают разным биологическим ответом на избирательные модуляторы эстрогенных рецепторов, экспрессия этих форм может влиять на биологические свойства этих опухолей, а также на их способность отвечать на лечение эстрогенами и антиэстрогенами.

Рецепторы андрогенов обнаружены в гонадотропных и лактотропных клетках интактного гипофиза [26]. Обнаруженные нами ядерные рецепторы андрогенов в пролактиномах и НАГ, концентрация которых не различалась в обоих типах аденом, под-

тверждены в исследованиях M. Jaffrain-Rea и соавт. [18]. Однако W. Saeger и соавт. [27], используя моноклональные антитела к рецепторам андрогенов, не выявили ядерного иммуноокрашивания ни в гонадотропинсекретирующих аденомах гипофиза, ни в НАГ.

Анализ концентрации ядерных рецепторов тестостерона в различных морфологических типах аденом гипофиза не выявил различий в ЛГ/ФСГ-позитивных и пролактинпозитивных опухолях.

Таким образом, концентрация ядерных рецепторов тестостерона не различалась в исследованных опухолях гипофиза. Вероятно, мужские половые гормоны, в частности тестостерон, не играют ведущей роли в патогенезе аденом гипофиза.

Выводы

1. Концентрация ядерных эстрогенных рецепторов значительно выше в пролактинсекретирующих аденомах гипофиза как у женщин, так и мужчин, чем в клинически гормонально-неактивных аденомах и краниофарингиоме.

2. Концентрация ядерных рецепторов тестостерона была одинаковой во всех исследованных опухолях гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2000. — Т. 46, № 5. — С. 33–35.
2. Бабичев В. Н., Марова Е. И., Кузнецова Т. А. и др. // Бюл. экпер. биол. — 2001. — Т. 131, № 4. — С. 369–372.
3. Бабичев В. Н. // Биомед. химия. — 2005. — Т. 51, вып. 6. — С. 603–616.
4. Кедрова В. М., Орлова Л. В. // Современные методы в биохимии. — М., 1968. — С. 59–71.
5. Anderson J. N., Clark J. H., Peck E. J. // Biochem. J. — 1972. — Vol. 126, N 4. — P. 561–567.
6. Asa S. L., Cheng Z., Ramyar L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 1128–1134.
7. Arafah B. M., Wilhite B. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 57. — P. 986–992.
8. Asa S. L., Ezzat S. The Cytogenesis and Pathogenesis of Pituitary Adenomas. — New York, 1998.
9. Burton K. A. // Biochem. J. — 1956. — Vol. 62. — P. 315–323.
10. Caronti B., Palladini G., Calderaro C. et al. // Tumour Biol. — 1995. — Vol. 16. — P. 353–364.
11. Friend K. E., Chiou Y. K., Lopes M. B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78. — P. 1497–1504.
12. Gittoes N., McCabe C. J., Verhaeg J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 1960–1967.
13. Grossman A., Besser G. M. // Br. Med. J. — 1985. — Vol. 290. — P. 182–184.
14. Holmgren U., Bergstrand G., Hagenfeldt K., Werner S. // Acta Endocrinol. (Copenh.). — 1986. — Vol. 111. — P. 452–459.
15. Horvath E., Kovach K. // Am. J. Pathol. — 1984. — Vol. 117. — P. 440.
16. Hubert J. F., Thibault I., Turcotte R., Labric F. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 48. — P. 360–366.
17. Jgnar-Trowbridge D. M., Pimentel M., Parker M. G. et al. // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 1735–1744.
18. Jaffrain-Rea M. L., Petrangeli E., Ortolani F. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 151. — P. 175–184.
19. Kovacs K., Stefaneanu L., Horvath E. et al. // Virchows Arch. (Pathol. Anat.). — 1990. — Vol. 418. — P. 439–446.
20. Kovacs K., Stefaneanu L., Ezzat S., Smith H. S. // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1994. — Vol. 118. — P. 562–565.
21. Lamberts S. W. J., Verleun T., Oosterom R. // Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 34. — P. 339–342.
22. Lamberts S. W. J., van Koetsveld P., Verleun T. // Cancer Res. — 1987. — Vol. 47. — P. 3666–3671.
23. Lloyd R. V. // J. Pathol. — 1983. — Vol. 143. — P. 198–206.

24. Nakao H., Koda M., Arao M. et al. // *Acta Endocrinol. (Copenh.)*. — 1989. — Vol. 120. — P. 233—238.
25. Peillon F., Vila-Porcile E., Olivier L., Racadot J. // *Ann. Endocrinol.* — 1970. — Vol. 31. — P. 259—270.
26. Pelletier G. // *Histol. Histopathol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1261—1270.
27. Saeger W., Schreiber S., Ludecke D. K. // *Pathol. Res. Pract.* — 2000. — Vol. 196. — P. 771—773.
28. Shupnik M. A., Pitt L. K., Soh A. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 83. — P. 3965—3972.
29. Sprangers S. A., West N. B., Brenner R. M., Nethe C. L. // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 126. — P. 1133—1142.
30. Stefanescu L., Kovacs K., Horvath E. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 78. — P. 83—88.
31. Stefanescu L. // *Endocr. Pathol.* — 1997. — Vol. 8. — P. 91—108.
32. Zafar M., Ezzat S., Ramyar L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — P. 3621—3627.

Поступила 19.05.06

◆ ОБЗОР

© А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2007
УДК 616-007.21-053.2-07-08

А. В. Витебская

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

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

Рост ребенка оказывает значительное влияние на его развитие и адаптацию в современном обществе. В различные периоды жизни процесс роста зависит от множества экзогенных и эндогенных факторов. Нарушение развития на каком-либо из этапов жизни может приводить к задержке роста, от которой страдает до 3% взрослого и детского населения.

Каково же значение низкорослости в жизни ребенка? Зависит ли качество жизни ребенка от его роста? Эти вопросы активно дискутируются. Считается, что рост оказывает влияние на психосоциальную адаптацию как в дошкольном возрасте, так и в начальной школе, но основные эмоциональные проблемы, связанные с нарушением роста, отмечаются в юности [22]. Предполагается, что, кроме психологических особенностей, низкорослость может оказывать влияние на соматический статус ребенка и взрослого. Например, задержка роста повышает риск диареи у детей раннего возраста [34], а мужчины низкого роста имеют повышенный риск коронарной недостаточности [54].

1. Этиологическая структура низкорослости

Этиология низкорослости крайне разнообразна. При обследовании пациентов с задержкой роста дифференциальный диагноз обычно проводится с гипопитарным нанизмом, гипотиреозом, системными заболеваниями, хромосомными нарушениями, различными формами хондродисплазий, психосоциальными нарушениями и идиопатической задержкой роста. В последнее десятилетие в нашей стране основное внимание уделялось изучению вопросов этиологии, клинической картины и терапии гипопитарного нанизма [1, 5]. Однако, по данным литературы, несмотря на полноценное обследование, причина задержки роста остается неясной более чем у 80% детей с низкорослостью [50].

Идиопатическая низкорослость (ИН) — это собирательный термин, применяемый при характеристике пациентов с выраженной задержкой роста, причины которой неизвестны. ИН является диагнозом, для постановки которого необходимо исключить все другие формы низкорослости, и характеризуется задержкой роста без нарушения соотношения верхнего сегмента к нижнему. Пациенты по физическому и умственному развитию ничем, кроме роста, не отличаются от сверстников. Лабораторные показатели также соответствуют норме. Несмотря на это, их рост выходит за рамки нормальных значений (ниже 3-го перцентиля).

По клиническим и анамнестическим признакам среди детей с ИН, как правило, можно выделить пациентов с конституциональной задержкой роста и семейной низкорослостью. Некоторые авторы вместо термина "семейная низкорослость" предпочитают использовать термин "генетическая низкорослость", подчеркивая наследственный характер задержки роста и предполагаемые генетически обусловленные факторы ее развития [9].

Конституциональная задержка роста, как стало известно по результатам ретроспективных исследований, наблюдается примерно у половины детей с отставанием физического развития [33]. Такая низкорослость обычно обусловлена относительно поздними сроками наступления пубертата. Дети, вступающие в половое развитие позже других, к моменту начала пубертата имеют меньший рост, так как скорость их роста до этого момента значительно уступает. Однако рост, при котором начинается ростовой скачок, у них выше, так как они более длительное время росли до начала выработки половых гормонов. Дальнейший ростовой скачок менее интенсивен по сравнению с аналогичными показателями у детей с более ранним половым развитием. В итоге во взрослом возрасте их рост достигает средних популяционных значений [66]. В результате этого ростовая кривая максимально уда-