

Академик РАН и РАМН И.И. Дедов, академик РАМН Г.А. Мельниченко, А.К. Липатенкова

Эндокринологический научный центр, Москва

Современная нейроэндокринология

Ключевую роль в развитии нейроэндокринологии сыграли открытия, сделанные в начале — середине XX столетия и 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 (аналоги окситоцина и вазопрессина), транспортировать их по аксонам в заднюю долю гипофиза и выделять в общий кровоток [1, 2]. Последнее роднило нервные клетки гипоталамуса с секреторными клетками эндокринных желез, и этот феномен был назван нейросекрецией [3].

Последующие исследования продемонстрировали, что способность секретировать пептидные нейрогормоны свойственна не только гипоталамической области мозга, а практически всей центральной и периферической нервной системе [4–6]. 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 А. Shally и R. Guillemin, выделившие множество кандидатов на роль нейропептидов, за что в 1977 г. 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 [7]. Необходимо отметить, что гипоталамус — филогенетически древнейший отдел промежуточного мозга — выступает в роли связующего звена между эндокринной и вегетативной нервной системой. К нему подходят волокна сенсорных нейронов от всех висцеральных, вкусовых и обонятельных рецепторов. Через продолговатый и спинной мозг происходит регуляция сердечного ритма, кровяного давления, дыхания и перистальтики. В других участках гипоталамуса лежат специальные центры, от которых зависят не только физиологические потребности, такие как голод, жажда, сон, но также и поведенческие реакции [8].

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. В стрессовых ситуациях возрастает секреция кортизола корой надпочечников в результате увеличения активности нейронов медиальной области гипоталамуса, что ведет к усиленному выделению кортикотропин-рилизинг-фактора в срединном возвышении [9]. Центральная регуляция гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы осуществляется преимущественно центрами преоптической области, лимбической системы и среднего мозга. Влияние этих центров переключается через латеральную область гипоталамуса. Существуют предположения, что сигналы от этих центров передаются нейронами, медиаторами которых служат норадреналин, дофамин или серотонин. Возможно, к этим центрам также поступает информация о содержании эндокринных гормонов в плазме крови по принципу обратной связи. Нейроны, входящие в состав регуляторных систем, способны специфически реагировать на гормоны эндокринных желез и накапливать их [5].

Гипоталамо-гипофизарная система — уникальная функциональная система, позволяющая 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 звенья, или оси: 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, обусловленные недостатком или избытком ее конечного продукта — гормона периферических желез, приводящие к дисфункции практически всех систем организма. К важнейшим нейроэндокринологическим 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

Гарвеем Уильямом Кушингом, опубликовавшим в 1932 г. свою работу «Базофильные аденомы гипофиза и их клинические проявления», которая стала отправной точкой в понимании патогенеза заболевания. В своей работе автор высказал предположение, что типичные клинические проявления заболевания обусловлены развитием гормонально-активной базофильной опухоли гипофиза. В отечественной истории особая роль отведена воронежскому невропатологу Николаю Михайловичу Иценко, который в 1924 г. 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 патологоанатомическом исследовании были выявлены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер, кисты и кровоизлияния в гипофизе. Автор предположил, что вышеуказанные изменения лежат в основе патогенеза болезни (названной позже именами ученых — Иценко—Кушинга). К сожалению, эта работа была опубликована в местных медицинских журналах и долгое время не была доступна ни советским врачам и ученым, ни их коллегам за рубежом.

8

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. Глюкокортикоиды, циркулирующие в крови (кортизол), в гипоталамусе тормозят секрецию кортиколиберина, а в гипофизе — секрецию кортикотропина. 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 (снижение сахара в крови), при этом суточная ритмика секреции исчезает [10].

В основе болезни Иценко—Кушинга лежит нарушение обратной связи в функциональной системе гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, характеризующееся постоянно высокой активностью гипофиза и гиперплазией кортикотропов или — значительно чаще — развитием адренокортикотропных гормон-продуцирующих аденом гипофиза и, как следствие, гиперплазией коры обоих надпочечников. В результате этого 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 [11]. Под влиянием избыточной стимуляции кортикотропин-релизинг-гормона, проопиомеланокортина, гормона роста кортикотрофы начинают экспрессировать широкий спектр рецепторов, что повышает их чувствительность к аномальным стимулам, обуславливающим чрезмерную пролиферацию. Наличие рецепторов к кортикотропин-

релизинг-гормону, соматотропину, дофамину, вазопрессину было подтверждено многочисленными исследованиями [12, 13]. Большое внимание уделяется развитию дефектов в системе протоонкогенов и опухолевых супрессоров. Вследствие хромосомных мутаций в питуиците 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 (сосудистый фактор роста, фактор роста фибробластов), цитокины, грелин, обуславливающие чрезмерную пролиферацию и неконтролируемую гормональную секрецию.

Симптомы болезни Иценко—Кушинга связаны с хронической длительной гиперкортизолиемией. Ее характерные признаки: атипичное ожирение с отложением жира в области лица, шеи, туловища и его отсутствие на конечностях, багрово-цианотичные стрии на коже, «матронизм», повышенное артериальное давление и 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, опсоили аменореи, сахарного диабета, депрессии, и только спустя несколько лет попадает на прием к эндокринологу. Средняя продолжительность болезни от первых симптомов до постановки диагноза составляет 6 лет: 67% пациентов диагностируются после смены врача, постоянно наблюдающего их, или вследствие попадания в больницу из-за осложнений основного заболевания, и только 33% больных диагностируются семейным или участковым врачом. 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.

В настоящее время к основным патогенетическим методам лечения относят нейрохирургическую аденомэктомию и различные виды лучевой терапии. Появление и развитие трансфеноидальной техники, нейронавигации, интраоперационной магнитно-резонансной томографии 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 [14]. Нейрорадиохирургия также используется в качестве самостоятельного метода лечения болезни Иценко—Кушинга. В ней используется облучение протонами, мегавольтным тормозным излучением на медицинских ускорителях, гамма-лучами на установке гамма-нож. С 1978 г. протонотерапия с успехом используется в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) на базе Государственного научного центра РФ «Институт теоретической и экспериментальной физики». При оценке отдаленных результатов протонотерапии у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга, проведенной в ФГБУ ЭНЦ, у 90% пациентов наблюдалось значительное клиническое улучшение,

у 80% — клинко-гормональная ремиссия заболевания [15]. Однако, несмотря на успехи трансназальной трансфеноидальной хирургии и радиохирургии, рецидив болезни Иценко—Кушинга, по данным различных авторов, варьирует в пределах 15—22% [16, 17]. Таким образом, требуется не только дальнейшее развитие новых подходов в лечении, но и разработка медикаментозных препаратов. Большие надежды возлагают на новый аналог соматостатина — пасиреотид (SOM230), который в настоящее время проходит третью фазу клинических испытаний. По данным М. Colaо и соавт., уровень свободного кортизола в моче достиг нормы на 6-м мес терапии у 14,6 и 26,3% пациентов, страдающих болезнью Иценко—Кушинга, распределенных для приема препарата по 600 и 900 мкг 2 раза в сут, соответственно [18]. После 12 мес лечения полученные результаты доказали наличие устойчивого эффекта. Возможно, терапия пасиреотидом в будущем позволит получить биохимический контроль над болезнью Кушинга при неэффективности других методов лечения.

Синдром акромегалии и карликовости

Гормон роста играет ключевую роль в процессах роста и развития организма. Гормон роста является основным гормоном, стимулирующим линейный рост. 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 инсулиноподобные факторы роста (ИФР-1, ИФР-2), которые синтезируются главным образом в печени под влиянием соматотропина [9].

Секреция соматотропина гипофизом имеет пульсирующий характер с выраженным суточным ритмом. Основное его количество секретируется в ночное время, в начале глубокого сна, что особенно выражено в детстве. Регуляция секреции гормона роста осуществляется посредством рилизинг-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 высокая концентрация гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в плазме крови (действие по принципу отрицательной обратной связи на гипоталамус и переднюю долю гипофиза), гипергликемия, высокое содержание свободных жирных кислот в плазме крови [9, 10].

Недостаток гормона роста в детском возрасте связан в основном с генетическими дефектами и вызывает задержку роста, а также полового созревания. Во взрослом возрасте 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 [19]. Мутации этих генов приводят к нехватке гормона роста,

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

С 1985 г. в клинической практике используются рекомбинантные препараты гормона роста человека. Согласно материалам международного научного общества по изучению соматотропного гормона — СТГ (2001), около 100 тыс. детей во всем мире получают лечение рекомбинантным гормоном роста человека. До этого, с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона, полученные экстрактным путем из гипофизов трупов человека. Генно-инженерные препараты соматотропина позволили добиться значительных успехов в лечении пациентов с соматотропной недостаточностью, то есть возможности достижения нормального роста и полноценного качества жизни этих людей [20].

Избыток гормона роста в препубертатном периоде — 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 было заслушано в 1772 г. на заседании Академии хирургии во Франции. В 1912 г. 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 перmissивному влиянию соматолиберина, а также мутациям альфа-субъединицы G-белка. В результате образования Gsp-онкогена происходит чрезмерная активация рецепторов соматолиберина, и развивается гиперплазия и автономная секреция гормона роста соматотрофами [21, 22]. В соматотропиномах гипофиза с меньшей частотой обнаруживается повышенная активность и других клеточных протоонкогенов, в частности протеинкиназы C (PKC) — фермента семейства кальций- и фосфолипидзависимых белковых киназ. PKC, являясь важным энзимом в передаче клеточных сигналов в гипофизе, стимулирует форболовые эстеры, способствующие опухолевому развитию. Более того, инвазивный рост опухоли сочетается с обнаружением мутации V3 области альфа-изоформы PKC. Не исключена также роль в гипофизарном туморогенезе мутаций мощного онкогена — гена, трансформирующего опухоль гипофиза — *PTTG* [21]. Повышение экспрессии данного онкогена более чем на 50% отмечено в большинстве соматотропином гипофиза, а самая высокая экспрессия — в активных опухолях с инвазией в клиновидную кость. Повышение экспрессии *PTTG* приводит к нарушению деления хромосом, ведущему к потере или появлению избыточной хромосомы. Последующая хромосомная анеуплоидия может привести к активации протоонкогенов или потере гетерозиготности опухолевых супрессорных генов [23].

Клиническая картина у больных с акромегалией складывается из симптоматики, обусловленной избыточной секрецией СТГ/ИФР-1, и включает в себя отечность мягких тканей, увеличение размера кольца и обуви, повышенную потливость, огрубение черт лица, прогнатизм, увеличение языка, боли в суставах, ночное апноэ, нарушения углеводного обмена, артериальную гипертензию. Акромегалия относится к медленно прогрессирующим заболеваниям. Как правило, от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза проходит приблизительно 8 лет [24]. При этом причиной обращения пациента часто служат не характерные изме-

нения внешности, а поздние осложнения акромегалии, такие как сердечно-сосудистые и респираторные заболевания, а также злокачественные новообразования (рак кишечника и молочных желез), симптомы, обусловленные сдавлением опухолевой тканью окружающих структур: нарушение зрения вследствие компрессии зрительных нервов, головные боли и другие. Поздняя диагностика акромегалии приводит к ранней инвалидизации пациентов, а также значительному снижению продолжительности жизни (на 10–15 лет) и повышенной смертности. С января 2005 года в РФ работает единый реестр больных с акромегалией, что значительно повысило выявляемость заболевания в регионах. Кроме того, работа реестра позволила осуществлять высокотехнологичную помощь данной группе пациентов, организовывать динамическое наблюдение. Имеются несколько основных методов лечения больных с акромегалией: хирургический, лучевой терапии, медикаментозный и комбинированный. Усовершенствование транссфеноидального доступа делает этот вид лечения методом выбора при микроаденомах, эндосellarных опухолях [25]. Успешная операция приводит к быстрому снижению уровня соматотропина и в ряде случаев к излечению заболевания. Однако у 40–60% больных ввиду большого размера и инвазивного роста опухоли радикальное удаление соматотропиномы невозможно, и необходима дополнительная терапия. Вопрос о тактике ведения пациентов после неэффективного хирургического лечения остается спорным. Среди возможных методов дополнительной терапии могут обсуждаться повторное оперативное вмешательство, лучевая или медикаментозная терапия (аналоги соматостатина, агонисты дофамина). 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 считают более эффективными и безопасными средствами по сравнению с агонистами дофамина, однако эти препараты отличает высокая стоимость и болезненный (парентеральный) способ введения. Кроме того, около 1/3 больных, получающих лечение аналогами соматостатина, не достигают ремиссии заболевания [26]. 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, что, видимо, обусловлено ролью дофаминовых рецепторов [27]. Своевременное и адекватное лечение этого заболевания позволяет снизить риск смертности среди больных акромегалией до общепопуляционного уровня [28].

Синдром гиперпролактинемии. Пролактин

Пролактин — гормон полипептидной природы, продуцируемый аденогипофизом. Синтез пролактина стимулируется многими либеринами (пролактин-рилизинг факторами), среди которых вазоактивный тонкокишечный пептид, тиролиберин и пролактолиберин. Основным ингибирующим фактором синтеза пролактина считается дофамин, вырабатываемый в нейронах гипоталамуса. При высокой секреции пролактина стимулируется продукция в гипоталамусе дофамина, и секреция пролак-

тина снижается. Выработку пролактина также стимулируют эстрогены и комплекс гормонов, сопровождающих беременность [9, 10].

Гиперпролактинемия — наиболее часто встречаемый биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции, с которой сталкиваются в клинической практике эндокринологи. Несмотря на то, что пролактиномы составляют до 45% общего количества гипофизарных аденом, не только они являются причиной гиперпролактинемии [29]. Повышенная секреция пролактина может наблюдаться при различных клинических и физиологических состояниях (стресс, период лактации), во время приема некоторых лекарственных препаратов. Гиперпролактинемией сопровождаются заболевания, приводящие к нарушению функции гипоталамуса: различные инфекции, инфильтративные процессы, опухоли (глиомы, менингиомы), повреждение гипофиза различной этиологии, заболевания других эндокринных желез — вторичный гипотиреоз, эктопированная секреция гормонов, синдром поликистозных яичников, тяжелые соматические состояния.

Наиболее частые и значимые клинические проявления гиперпролактинемии у женщин: нарушение менструального цикла, бесплодие, психоэмоциональные нарушения, ожирение, избыточное оволосение; у мужчин — импотенция, бесплодие. Почти у 19% пациенток с бесплодием наблюдается повышенный уровень пролактина, а среди больных с аменореей гиперпролактинемия имеет место у каждой 4-й женщины. Частота гиперпролактинемии у мужчин с эректильной дисфункцией составляет до 20%, при бесплодии — до 30% [30].

Ведущее место в лечении гиперпролактинемии занимает медикаментозная терапия агонистами дофамина [31]. Препараты, способные снижать секрецию пролактина, делятся на 2 группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (неэрголиновые). Неэрголиновые препараты являются производным трициклических бензогуанолинов, синтезированным специально для снижения уровня пролактина (Норпролак); обладают селективным и пролонгированным действием. 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 трансназальной аденомэктомией [32, 33]. 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, поэтому разработка алгоритмов лечения синдрома гиперпролактинемии остается актуальным направлением клинических исследований.

Особое внимание уделяется вопросу гиперпролактинемии и беременности. На фоне коррекции гиперпролактинемии с помощью препаратов — агонистов дофамина овуляция, а следовательно, и фертильность восстанавливаются более чем в 90% случаев. У многих пациенток репродуктивного возраста, планирующих беременность, возникают вопросы: как влияют агонисты дофамина на внутриутробное развитие плода и каково влияние самой беременности на опухоль. В исследовании С. Gemzell и соавт. проанализировали данные 187 пациенток с пролактиномами, у которых наступила беременность [34]. Клинически значимый риск увели-

чения 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. Возможно, использование агонистов дофамина в профилактических целях во время беременности предотвратило бы дальнейший рост опухоли, предупредило бы прерывание беременности и экстренную трансфеноидальную аденомэктомию в некоторых случаях. Длительное наблюдение за детьми, рожденными женщинами, беременность которых наступила на фоне приема бромокriptина, патологии не выявило [35, 36]. Здоровье этих детей не отличается от средних показателей в популяции.

Несмотря на возрастающее количество пациенток, у которых беременность развилась на фоне гиперпролактинемии, результаты исследований остаются спорными и требуют дальнейшего комплексного изучения течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Репродуктивная система: гонадотропные гормоны

Репродуктивная система находится под непосредственным влиянием гипоталамо-гипофизарной системы. В гипоталамусе синтезируется и секретируется гонадотропин-рилизинг-гормон (рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона, гонадолиберин). Своевременное начало пубертата зависит от импульсной секреции гонадолиберина, стимулирующей выброс из аденогипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ), контролирующей функцию гонад. Пульсовой ритм секреции гонадолиберина осуществляется под влиянием многочисленных нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Стимулирующее влияние на секрецию гонадолиберина способны оказывать норэпинефрин, нейропептид Y, стимулирующие аминокислоты (глутамат), окситоцин, эндотелин, галактин и гипофизарный аденилциклаза-активирующий пептид. Препубертатное нарастание гонадотропин-рилизинг-гормона ингибируется низкой концентрацией половых стероидов, а также опиоидными пептидами и гамма-аминомасляной кислотой через механизмы центральной нервной системы. Гамма-аминомасляная кислота блокирует выброс гонадолиберина в половозрелом возрасте, но стимулирует перинатальный и препубертатный выброс гонадотропин-рилизинггормона [9, 10].

Гонадотропины — лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны — стимулируют развитие и функционирование половых желез, половое созревание, регулируют репродуктивную функцию. У женщин ФСГ вызывает стимуляцию фолликула яичника и выработку эстрогена, у мужчин — сперматогенез. Лютеинизирующий гормон индуцирует выработку тестостерона мужскими половыми железами, а у женщин — изменения в яичнике, приводящие к овуляции и продукции прогестерона. Эстрогены, гестагены и андрогены регулируют секрецию гонадотропинов по механизмам положительной или отрицательной обратной связи в зависимости от пола, концентрации стероидного гормона и его соотношения с другими стероидами.

Актуальность нарушений полового развития детей и подростков не вызывает сомнения, ведь они связаны не только с патологией систем органов, но и психоэмоци-

ональной дезадаптацией. Тяжелое положение больных с нарушением полового развития усугубляется еще и тем, что в отношении таких лиц до сих пор допускается большое количество лечебно-диагностических ошибок. Нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадотропной функции в детском и подростковом возрасте лежит в основе синдрома задержки полового развития или преждевременного полового созревания.

В основе преждевременного полового созревания лежат гетерогенные причины. Выделяют истинные или центральные формы, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью гипоталамо-гипофизарной системы, и ложные (периферические формы), связанные с преждевременной секрецией половых гормонов опухолями или надпочечниками (независимо от гонадотропинов). 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. Самое частое осложнение истинного преждевременного полового развития — низкорослость во взрослом возрасте. Отставание в росте зависит от срока начала заболевания [37]. Цель лечения преждевременного полового развития — подавление лютеинизирующих и фолликулостимулирующих гормонов. В настоящее время успешно используются синтетические аналоги гонадолиберина, вызывающие десенсилизацию рецепторов на гонадотропных клетках аденогипофиза, и тем самым подавляющие импульсную секрецию ЛГ и ФСГ [38]. После отмены препаратов функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы быстро восстанавливается и половое развитие возобновляется.

Задержка пубертата может быть связана с нарушением на одном из уровней гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Причиной развития функциональной задержки пубертата являются нарушения на уровне центральной нервной системы, связанные с запуском импульсной секреции гонадолиберина. Врожденные или приобретенные аномалии центральной нервной системы и гипоталамо-гипофизарных структур вызывают полное или частичное нарушение способности гипоталамуса секретировать гонадолиберин или гипофиз — ЛГ и ФСГ, что приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. Дефект гонад, врожденного или приобретенного характера, состоящий в их неспособности к выработке достаточного количества половых гормонов, лежит в основе гипергонадотропного гипогонадизма. В клинической практике в подавляющем большинстве случаев встречается функциональная задержка пубертата, и лишь у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипофизарно-гонадной системы или патологией гонад [37].

Задержка роста, костного возраста, полового созревания ребенка являются симптомами многих патологических состояний эндокринной системы с дефицитом анаболических и избытком катаболических эффектов. Совместное действие гормонов обеспечивает нормальные процессы роста и развития. Диагностика данных состояний довольно трудна, так как гормональные дисфункции не всегда проявляются ярко и однозначно, а зачастую маскируются сопутствующими заболеваниями.

Важнейшей клинической проблемой полового созревания детей является дифференциальная диагностика различной этиологии заболевания, особенно в рамках наследственных генетических синдромов. Неоспоримо, что развитие ДНК-диагностики представляется приоритетным направлением в области наследственных заболеваний у детей, в том числе большое внимание уделяется возможностям пренатальной диагностики.

Преимплантационная генетическая диагностика представляет собой анализ генетических нарушений у эмбрионов до их имплантации в полость матки, что стало возможным при проведении лечебного цикла экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Впервые преимплантационная генетическая диагностика (ПГД) была проведена в 1990 году. В настоящее время ПГД проводится во многих странах, активно развивающих вспомогательные репродуктивные технологии. К методам пренатальной диагностики относятся флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) и полимеразная цепная реакция (ПЦР). FISH-метод позволяет определить пол эмбриона, выявить хромосомные абберации, а ПЦР используется для обнаружения нарушений в структуре гена [39].

Возможность диагностики еще до наступления беременности является главным преимуществом преимплан-

тационной генетической диагностики. Минимизируются риски прерывания беременности по генетическим причинам. Кроме того, в цикле получают обычно несколько эмбрионов, что позволяет выбрать эмбрион без генетического нарушения. Недостатками метода считаются необходимость прохождения лечебного цикла ЭКО и достаточно высокая стоимость. Тем не менее, преимущества и опыт применения в разных клиниках во всем мире доказывают эффективность этой технологии. На сегодняшний день преимплантационная диагностика предоставляет пациентам с наследственной патологией альтернативный способ снизить риск рождения ребенка с генетическим заболеванием.

Закключение

Современная нейроэндокринология — быстро развивающаяся отрасль медицинской науки, исследующая сложное взаимодействие нервной и эндокринной систем. Новейшие методы молекулярной биологии, прогресс радиоиммунных и иммуноферментных визуализирующих методов исследования произвели революцию в понимании причин нейроэндокринных заболеваний, а также открыли новые перспективы в диагностике и лечении патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Scharrer E. Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen (Untersuchungen über das Zwischenhirn der Frische. *Z. Vergleich. Physiol.* 1928; 7: 1—38.
- Scharrer E. *Scientia*. 1952; 46: 177—183.
- Поленов А.Л. Гипоталамическая нейросекреция. Л., 1968.
- Hokfelt T., Johansson O., Efendic S. et al. Are there somatostatin-containing nerves in the rat gut? Immunohistochemical evidence for a new type of peripheral nerves. *Experientia*. 1975.
- Hokfelt T., Johansson O., Ljungdahl et al. Peptidergic neurones. *Nature*. 1980; 284 (5756): 515—521.
- Inagaki S., Kito S. Peptides in the peripheral nervous system. *Progr Brain Res*. 1986; 66: 269—316.
- Алмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М.: Наука. 1979.
- Pelletier G. Hypothalamus and endocrine functions. Ed. F. Labrie et al. *N.Y: Plenum Press*. 1976. P. 433—450.
- Кеттайл В.М., Арки А.Р. Патопфизиология эндокринной системы М.: Бином. 2009. С. 32—40.
- Mehlmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 12 ed. 2011. P. 8.
- Бабичев В.Н. Рецепторы стероидных гормонов и их роль в развитии гипофизарных опухолей. *Проблемы эндокринологии*. 2004; 50 (5): 49—54.
- Maisello D. Shomo melmed pituitary tumorigenesis. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabolismo*. 2005; 49 (5): 12—14.
- Pivonello R. Dopamin D2 receptor expression in the corticotroph cells of the human normal pituitary gland. *J Hormones*. 2006; 5 (1): 45.
- Chee G.M., Mathias D.B., James R.A., Kendall-Taylor P. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54: 617—626.
- Колесникова Г.С., Гончаров Н.П., Жимирина М.Л. и др. Функциональное состояние гипофизарной системы в отдаленные сроки после протонного облучения у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга. *Современные технологии в эндокринологии*. М., 2009. С. 107.
- Patil C.G., Veeravagu A., Prevedello D.M. et al. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery*. 2008; 63 (2): 266—270. [Discussion 270—271].
- Liubinas S.V., Porto L.D., Kaye A.H. Management of recurrent Cushing's disease. *J Clin Neurosci*. 2011; 18 (1): 7—12. [Epub 2010 Sep 18].
- Colao M.D. et al. Pasireotide B2305 Study Group. *N Engl J Med*. 2012; 366: 914—924.
- Чиклаева О.А. Молекулярно-генетические, гормональные и иммунологические особенности врожденной соматотропной недостаточности у детей. М., 2005. С. 40.
- Дедов И.И., Петеркова В.А., Нагаева Е.В. Гормон роста в современной клинической практике. *Лечащий врач*. 2007; 2: 22—27.
- Дедов И.И., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза. Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Материалы конференции. М., 2003. С. 41—45.
- Barlier A., Gerard C. Oncogene gsp and Gsa overexpression in pituitary cell biology. *Endocrine*. 2007; 14. [Abstracts].
- Zhou C., Wawrowsky K., Bannykh S. et al. E2F1 induces pituitary tumor transforming gene (PTTG1) expression in human pituitary tumors. *Mol Endocrinol*. 2009; 23 (12): 2000—2012. [Epub 2009 Oct 16].
- Nabarro J.D. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987; 26 (4): 481—512.
- Cook D.M., Ezzat S., Katznelson L. et al. Vance and aACE acromegaly guidelines task force AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and

- treatment of acromegaly. *Endocrinol Pract.* 2004; 10 (3): 213–225.
26. Freda P.U., Katznelson L., Aart J. et al. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocr Metab.* 2005; 90 (8): 4465–4473.
 27. Ferone D., Gatto F., Arvigo M. et al. The clinical-molecular interface of somatostatin, dopamine and their receptors in pituitary pathophysiology. *J Mol Endocrinol.* 2009; 42 (5): 361–370. [Epub 2009 Jan 13].
 28. Swearingen B., Barker F.G., Katznelson L. et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocr Metab.* 1998; 83 (10): 3419–3426.
 29. Erfurth E.M., Bulow B., Mikoczy Z. et al. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 55: 613–616.
 30. Герасимов Г.А. Дифференциальная диагностика и лечение аденом гипофиза и синдрома гиперпролактинемии. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. М., 2001. С. 40.
 31. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада. 2004. С. 304.
 32. Colao A., Di Sarno A., Landi M.L. et al. Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pre-treated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (6): 2247–2252.
 33. Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R. Current management of prolactinomas. *J Neurooncol.* 2001; 54 (2): 139–150.
 34. Gemzell C., Wang C.F. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. *Fertil Steril.* 1999; 31: 363–372.
 35. Raymond J.P. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Horm Res.* 1985; 22: 239–246.
 36. Рашидова Е.Ю. Репродуктивное здоровье девушек, рожденных от индуцированных бромокриптином беременностей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2007. С. 20.
 37. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: Норма и патология. М., 2002. С. 52–55, 141–150.
 38. Bertelloni, Baroncelli G., Sorrentino M.C. et al. Effect of central precocious puberty and gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in female. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 363–367.
 39. Материалы XX ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». Москва. 2010. С. 30–31.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дедов Иван Иванович, академик РАН и РАМН, Президент РАМН, директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Тел.: (499) 124-43-00

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАМН, директор института клинической эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России, Москва

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Тел.: (495) 500-00-96

E-mail: teofrast2000@mail.ru