

Таблица 6

Значения MLS и Z' , полученные с использованием конкордантных и дискордантных семей и 4 полиморфных маркеров, расположенных рядом с геном CAT и внутри него, на хромосоме 11p13

Поли- морфный маркер	Тип по- лимор- физма	Число алле- лей	Конкордантные семьи	Дискордантные семьи		
			MLS	χ^2	Z'	p
C1167T	SNP	2	3,50	11,95	3,37	<0,0001
D11S1392	STR	6	3,71	16,13	4,02	<0,0001
D11S1977	STR	5	0,93	3,00	1,44	NS
D11S2008	STR	5	4,93	31,1	5,62	<0,0001

ляции. На основании полученных в данном исследовании данных можно сделать вывод о том, что нами обнаружен новый локус сцепления с СД типа 1, для которого предложено обозначение IDDM16.

Выводы

1. Проведено картирование областей сцепления с СД типа 1 на хромосомах 2, 3, 6, 10 и 11 с использованием 2 групп семей, собранных среди русских жителей Москвы и Самары, с конкордантными (33 семьи) и дискордантными (65 семей) парами сиблингов.

2. Обнаружено, что в русской популяции Москвы и Самары полиморфные маркеры, расположенные в локусах IDDM8, IDDM9, IDDM10 и IDDM12, сцеплены с СД типа 1.

3. На хромосоме 11p13 обнаружено сильное сцепление 3 полиморфных маркеров, расположенных рядом с геном CAT , с СД типа 1, что расценивается как новый локус сцепления с СД типа 1, для второго предложено обозначение IDDM16.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туракулов Р. И., Чистяков Д. А., Чугунова Л. А. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1999. — Vol. 45, № 5. — P. 13–17.
2. Чистяков Д. А., Савостьянов К. В., Тимович Е. В. и др. // Сборник отчетов за 2000 год подпрограммы "Геном человека". — М., 2001. — С. 137–138.
3. Chistyakov D. A., Savost'yanov K. V., Zotova E. V., Nosikov V. V. // BMC Medical Genetics. — 2001. — Vol. 2, N 4. — P.
4. Concannon P., Gogolin-Ewens K. J., Hinds D. A. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 292–296.
5. Davies J. L., Kawaguchi Y., Bennett S. T. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 371. — P. 130–136.
6. Hashimoto L., Habita C., Beresli J. P et al. // Ibid. — P. 161–164.
7. Luo D. F., Buzzetti R., Rotter J. I. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1996. — Vol. 5. — P. 693–698.
8. Mathew C. G. P. // Methods of Molecular Biology / Ed. J. Totowa; New Jersey, 1984. Vol. 2. — P. 31–34.
9. Mein C. A., Esposito L., Dunn M. G. et al. // Nature Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 297–300.
10. Nistico L., Buzzetti R., Pritchard L. E. et al. // Hum. Mol. Genet. — 1996. — Vol. 5. — P. 1075–1080.
11. Spielman R. S., McGinnis R. E., Ewens W. J. // Am. J. Hum. Genet. — 1993. — Vol. 53. — P. 506–516.
12. Spielman R. S., Ewens W. J. // Ibid. — 1998. — Vol. 62. — P. 450–558.

Поступила 15.10.01

© С. В. ЯЙЦЕВ, В. А. ПРИВАЛОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-036.22(470.55)

С. В. Яйцев, В. А. Привалов

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В. А. Привалов) Челябинской государственной медицинской академии

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез. Существенное влияние на онкологическую заболеваемость оказывает радиационный фактор. Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности РЩЖ в Челябинской области и выявление факторов риска в зависимости от географии проживания, эндемичной зоба, радиационного фактора, уровня техногенного загрязнения.

Проведен анализ частоты рака за 30-летний период (3761 случай); осуществлены скрининговые обследования 18 620 человек, проживающих в различных регионах Челябинской области. Изучен опыт хирургического лечения 19 465 больных с заболеваниями щитовидной железы.

Проведенные комплексные многофакторные обследования жителей Челябинской области выявили значительный рост числа больных как среди взрослого населения, так и среди детей. Уровень заболеваемости в области превышает общероссийские показатели и не имеет тенденции к снижению.

Риск заболеть РЩЖ выше у жителей крупных индустриальных городов; у облученных в детстве ^{131}I , у лиц женского пола, при наличии "рисковых" иммуногенетических маркеров.

Thyroid cancer is the most prevalent malignant tumor of endocrine glands. Radiation is an important factor affecting cancer incidence. We evaluated the prevalence of thyroid cancer in the Chelyabinsk region and detected the risk factors depending on the place of residence, endemic goiter, radiation exposure, and level of technogenic pollution.

The incidence of cancer was analyzed for 30 years (3761 cases). A total of 18620 residents of various parts of the Chelyabinsk region were screened. Experience gained in surgical treatment of 19465 patients with thyroid diseases is summed up.

Complex multifactorial examinations of residents of the Chelyabinsk region showed a notable increase in the disease incidence both among adults and children. The morbidity in the region is higher than in Russia in general and has no trend to decrease.

The risk of thyroid cancer is higher for residents of large industrial cities, in subjects with a history of exposure to ^{131}I in childhood, in females, and in subjects with the immunogenetic markers of disease risk.

В большинстве стран мира заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) ежегодно возрастает на 4% [3] и, несмотря на разработку современных методов диагностики и лечения, внедрение

новых технологий, эффективность борьбы со злокачественными новообразованиями остается недостаточной. Изучение распространенности заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в последнее

Таблица 1

Структура патологии щитовидной железы за 25 лет

Годы	Узловой зоб	Аутоиммунный тиреоидит	Диффузный токсический зоб	Аденома	Рак	Всего
1975—1979	1 880	229	337	49	347	2 592 (15,1)
1980—1984	2 093	382	514	75	459	3 523
1985—1989	2 302	332	512	59	1135	4 340 (22,3)
1990—1994	2 091	237	669	25	1037	4 089 (21)
1995—1999	2 921	265	510	52	813	4 561 (23,4)
Итого...	11 287 (57,9)	1515 (7,7)	2621 (13,4)	260 (1,3)	3791 (19,5)	19 465 (100)

Примечание. В скобках — процент

время становится все более актуальным в связи с последствиями катастрофы в Чернобыле, авариями на атомных производствах и радиоактивными загрязнениями.

В структуре злокачественных опухолей различных локализаций РЩЖ составляет 0,4—3% и является самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез [1]. Существенное влияние на онкологическую заболеваемость оказывает радиационный фактор [8]. Особую актуальность вызывают узловые поражения ЩЖ из-за трудности разграничения злокачественных и доброкачественных новообразований. По некоторым данным, до 1/3 женщин старше 30 лет имеют те или иные очаговые изменения в ткани ЩЖ. Среди лиц с узлами ЩЖ рак выявляется в 20% случаев, а в детском и подростковом возрасте эта цифра достигает 52,1% [7]. Однако заболеваемость раком неодинакова как в разных странах, так и в различных регионах [4, 8].

Злокачественные новообразования ЩЖ являются относительно редкой онкологической патологией у мужчин (1,1 на 100 000 населения в России). Женщины болеют значительно чаще (4,0 на 100 000) [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности РЩЖ в Челябинской области и выявление факторов онкологического риска в зависимости от географии проживания, эндемии зоба, радиационного фактора, уровня техногенного загрязнения.

Нами проанализирована динамика заболеваний ЩЖ за последние 25 лет (1975—1999 гг.) по обращаемости в клинику общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии, являющейся областным центром хирургической эндокринологии, и частоты РЩЖ за 30 лет (1969—1996 гг.).

Материалом для исследования явились истории болезни, результаты морфологической верификации операционного материала, скрининговые экспедиционные обследования 18 260 человек, проживающих в различных регионах Челябинской области. Использовали данные регионального Регистра злокачественных новообразований ЩЖ Челябинской области, который носит популяционный (региональный) характер, так как все больные оперируются только в нашей клинике, и в других лечеб-

ных учреждениях области хирургическое лечение больных с эндокринной патологией не производится.

Челябинская область (с населением 3,6 млн человек) является территорией с интенсивным загрязнением многокомпонентными выбросами крупных промышленных предприятий металлургического, машиностроительного, горнодобывающего и топливно-энергетических комплексов. В последние 50 лет в области сложилась ситуация, обусловленная радиационными загрязнениями территорий в результате деятельности ПО "Маяк" и техногенными радиационными авариями (1957, 1968 гг.), повлекшими за собой надфоновое облучение значительной части населения, проживающего на этих территориях. Точные оценки радиационных доз для населения чрезвычайно затруднительны, так как они носят ретроспективный характер. Основной вклад в величины эффективных эквивалентных доз облучения, накопленных населением, проживающим в зоне деятельности ПО "Маяк", к 90-м годам, обусловлен выбросами в атмосферу йода-131 [2], в зоне Южно-Уральского радиоактивного следа — дополнительно изотопами стронция-90 и цезия-137.

В клинике общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии за последние 25 лет оперировано 19 465 больных по поводу заболеваний ЩЖ, в том числе 17 460 (89,7%) женщин, 1226 (6,3%) мужчин и 779 (4%) детей и подростков до 18 лет. Структуру патологии ЩЖ за этот период отражает табл. 1.

Как видно из представленных данных, основную нозологическую форму заболеваний ЩЖ составляет узловой/многоузловой эутиреоидный зоб (57,9%); второе место по частоте занимает РЩЖ (19,5%). Начиная с 80-х годов, в клинике оперировалось практически одно и то же число больных с незначительными колебаниями в разные годы.

Анализ частоты рака за 30-летний период свидетельствует о постоянном росте распространенности этой патологии, особенно в последние 15 лет (табл. 2).

Частота недифференцированного рака снижается, а число дифференцированных форм возрастает. Наиболее часто встречается папиллярный рак (74,4%).

Как правило, рак развивался в нормальной железе (72,6%), а сочетание его с другими заболеваниями выявлено в 27,4% случаев. Проведенные на-

Таблица 2

Динамика частоты РЩЖ в Челябинской области за 30 лет

Годы	Частота различных морфологических форм рака								Всего
	папиллярный		фолликулярный		медулярный		анapластический		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1969—1978	312	72,4	83	19,35	16	3,7	20	4,6	431
1979—1988	1086	75.4	167	18,5	51	3,5	37	2,6	1441
1989—1998	1400	74,1	384	20,3	68	3,6	37	2.0	1889
Итого...	2798	74,4	734	19,5	135	3,6	94	2,5	3761

ми исследования подтвердили результаты наблюдений большинства авторов, отрицающих предраковый характер узлового эндемического зоба.

Заболеваемость РЩЖ в Челябинской области постоянно возрастает. Так, если в 1969 г. заболеваемость в области составляла 0,49, в 1985 г. — 3,49, то к 1995 г. она достигла 5,60 на 100 000 населения. Заболеваемость на 100 000 детского населения в 1976 г. составляла 0,1, а в 1999 г. — 0,8. Уровень заболеваемости РЩЖ в Челябинской области более высокий, чем в целом по России (табл. 3).

По области отмечается значительное превышение уровня заболеваемости женщин по сравнению с показателями среди мужского населения. Так, в 1995 г. заболеваемость мужчин составила 1,53 на 100 000, женщин — 13,26 на 100 000 населения.

Наиболее часто болеют жители крупных промышленных городов. В сельской местности число больных РЩЖ существенно меньше, чем в целом по Челябинскому региону. Самая высокая заболеваемость отмечается в Челябинске. В 1991 г. она составила 7,63 на 100 000 населения, а в сельской местности — 2,64 на 100 000. Аналогичная тенденция характерна и для других промышленных регионов (Магнитогорск, Златоуст).

Среди множества известных канцерогенных факторов в этиологии РЩЖ основную роль отводят ионизирующим излучениям. Считается, что показатели заболеваемости раком в последние 20 лет ухудшились вследствие резкого возрастания радиационного фона из-за испытания ядерного оружия в атмосфере, мирного использования источников радиоактивности с лечебными и диагностическими целями, радиоактивного загрязнения территорий изотопами йода вследствие аварий на ядерных объектах [1].

Нами проведен ретроспективный анализ 202 случаев РЩЖ за последние 30 лет у лиц, проживающих в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа и в пойме р. Теча, загрязненной радиоактивными отходами долгоживущих изотопов стронция и цезия. Кумулятивная заболеваемость за этот период составила 2,0 на 100 000 человек в год.

В качестве контроля изучена заболеваемость РЩЖ у жителей Чебаркульского района, не пострадавших от радиационных аварий. Заболеваемость в этом районе составила 1,5 на 100 000 в год. По длительности существования узлов в ЩЖ в изучаемых регионах значимых различий не выявлено. При анализе распространенности злокачественного процесса установлено, что запущенные формы рака (IIIБ и IV стадии) в Чебаркульском районе выявлялись чаще, чем в исследуемом (16,1 и 9,9% соответственно). На наш взгляд, этот факт объясняется более качественным медицинским наблюдением за населением, проживающим в зоне Восточно-Уральского радиоактивного следа. Таким образом, существенного увеличения заболеваемости злокачественными опухолями в зоне длительного хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации (стронций-90 и цезий-137) нами не выявлено.

При изучении заболеваемости РЩЖ у жителей г. Озерска, градообразующим предприятием которого является ПО "Маяк", а основным фактором

Таблица 3

Заболеваемость РЩЖ в Челябинской области (на 100 000 населения)

Год	Челябинская область	Россия
1970	0,49	Нет данных
1975	1,01	То же
1980	1,42	" "
1985	3,49	" "
1990	4,72	2,50
1995	5,60	3,40
1998	4,33	3,71

радиоактивного загрязнения — радиоактивный йод, установлено, что частота рака среди всей патологии ЩЖ почти в 2 раза ниже, чем в целом по области. Стадия распространения опухоли была менее агрессивной, а запущенные формы рака в этом городе встречались почти в 3 раза реже.

У жителей г. Озерска в структуре онкологической патологии ЩЖ не отмечено существенных отличий от аналогичных показателей по области. Однако заболеваемость раком среди мужского населения города была в 3 раза выше по сравнению с областными показателями.

Наши данные подтверждают мнение других авторов [1, 8, 9] о том, что риск развития РЩЖ наиболее высок у лиц, подвергшихся облучению радиоактивным йодом в детском возрасте. Среди заболевших в г. Озерске почти 60% родились в 1948—1959 гг., то есть в 1-е 10-летие деятельности ПО "Маяк", когда выбросы изотопов йода были наибольшими. Кроме того, нами установлено, что радиоиндуцированный рак манифестирует значительно раньше, чем среди лиц общей популяции (в среднем на 10—15 лет). Таким образом, риск заболеть РЩЖ выше у детей, женщин, жителей крупных промышленных городов, у облученных йодом-131 в детском возрасте.

Для выяснения взаимосвязи между выявленными факторами риска и заболеванием, а также для определения возможного влияния факторов риска на рост заболеваемости РЩЖ мы использовали различные способы оценки эффекта: атрибутивный риск (AR), относительный риск (RR), добавочный популяционный риск (ARp) и добавочную долю популяционного риска (AFp).

Установлено, что оценки эффекта риска для жителей Челябинской области по сравнению с показателями по Российской Федерации составили для AR 1,0, для RR — 1,3, т. е. риск заболевания РЩЖ в области в 1,3 раза выше, чем в среднем по России.

У жителей Челябинска заболеваемость в 2,7 раза выше, чем у жителей сельской местности, что может быть связано с большей доступностью лечебно-диагностической помощи в городах.

Относительный риск развития рака у женщин в 11,1 раза выше, чем у мужчин ($RR = 11,1$), у девочек — почти в 2 раза выше, чем у мальчиков ($RR = 1,9$). По-видимому, имеют место генетические особенности, оказывающие влияние на возникновение и развитие рака. Ранее проведенные нами иммуногенетические исследования показали, что у лиц старше 50 лет, имеющих в фенотипе ан-

тиген HLA-A3, рак возникает чаще, риск развития злокачественной опухоли у них выше ($RR = 1,87$).

Для населения моложе 50 лет подобным фактором риска является антиген В15 ($RR = 2,06$). Установлено, что лица, имеющие антигены HLA-A3, A10, В7, В8 и В18 либо неполный фенотип, чаще страдают РЩЖ и у них нередко встречаются запущенные формы [7].

Проведенные комплексные многофакторные исследования структуры заболевания РЩЖ среди жителей Челябинской области выявили значительный рост числа больных как среди взрослого населения, так и среди детей. Уровень заболеваемости в области существенно превышает общероссийские показатели и не имеет тенденции к снижению.

Риск заболеть РЩЖ выше у жителей крупных промышленных городов, у облученных в детстве радиоактивным йодом, у лиц женского пола (как у детей, так и у взрослых), а также при наличии "рисковых" иммуногенетических маркеров.

Выявление факторов, влияющих на возникновение рака, важно для формирования групп повы-

шенного риска с целью повышения эффективности скрининговых программ [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей. — М., 1996.
2. Дрозко Е. Г., Хохряков В. В. // Радиация и риск. — М., 1995. — Вып. 5. — С. 159—162.
3. Океанов А. Е., Анкудович М. А., Ванагель С. А. // Рак щитовидной железы (профилактика, заболеваемость): Тез. Межгосударственного симпозиума. — СПб, 1994. — С. 72—74.
4. Подвязников С. О. // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, № 10. — С. 658—644.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М., 1998.
6. Чиссов В. И., Сидоренко Ю. С., Старинский В. В. и др. // Вопр. онкол. — 1995. — Т. 41, № 2. — С. 11—18.
7. Яйцев С. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика, пути профилактики и прогнозирование рака щитовидной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. — Челябинск, 2000.
8. Nikiforov Y. E., Fagin I. A. // Trends Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 8. — P. 20—25.
9. Ron E. // Cancer Epidemiology and Prevention / Eds D. Schottenfeld, J. F. Fraumeni. — New York, 1996. — P. 1000—1018.

Поступила 02.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-055.5/7

Р. Ф. Гарькавцева, Т. П. Казубская, И. Е. Лиснянский, Л. Н. Любченко, М. А. Шабанов, В. Ж. Бржезовский, Е. И. Трофимов, В. Н. Калинин, Ф. А. Амосенко

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, МНИОИ им. П. А. Герцена, Медико-генетический научный центр РАМН

Представлен обзор данных в области молекулярно-генетических исследований новообразований щитовидной железы, в том числе молекулярной биологии протоонкогена RET, мутации которого приводят к медуллярному раку щитовидной железы. Представлен собственный материал по изучению мутаций протоонкогена RET у больных с синдромом МЭН-2 и по выявлению носительства мутации гена RET у родственников больных с семейным медуллярным раком щитовидной железы. На основе генетической гетерогенности рака щитовидной железы разработана скрининг-программа, позволяющая идентифицировать генетически обусловленные формы этого заболевания.

Molecular genetic findings concerning thyroid tumors are reviewed, including molecular biology of RET protooncogene, whose mutations lead to medullary thyroid cancer. The authors present the results of their own studies of RET protooncogene mutations in patients with MEN-2 syndrome and results of detection of RET gene mutation in relatives of patients with familial medullary cancer of the thyroid. A screening program permitting identification of genetically determined thyroid cancer was developed on the basis of genetic heterogeneity of thyroid cancer.

В настоящее время уже нет сомнений в том, что в основе злокачественных новообразований лежат повреждения генетического аппарата в герминальной (половой) или соматической клетках, делающие эти клетки чувствительными к воздействию внешнесредовых канцерогенных факторов, способных активизировать процесс малигнизации. В зависимости от того, в какой клетке произошла первоначальная мутация — половой или соматической, рак может быть наследственным и ненаследственным. Гены, ответственные за трансформацию, — это нормальные клеточные гены, участвующие в контроле деления, роста и дифференцировке клеток, но изменение этих генов в конечном счете приводит к неконтролируемому делению клетки. При наследственных формах опухоли на-

чальные изменения (мутации), происходящие в герминальных клетках, будут выявляться во всех клетках, в том числе и в клетках периферической крови. Однако первоначально возникшая мутация в половой или соматической клетке недостаточна для возникновения опухоли. В случае возникновения аналогичной мутации альтернативного гена в гомологичной хромосоме может развиваться злокачественная трансформация.

Все это относится и к наследственным формам рака щитовидной железы.

Согласно современным представлениям, рак щитовидной железы — заболевание гетерогенное по гистогенезу, строению опухоли и этиологическим факторам.