

Развитие эндокринологии в России (90-летие Российской ассоциации эндокринологов)

Акад. РАН Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Очерк развития клинической эндокринологии с указанием наиболее значительных достижений отечественных ученых и врачей.

Ключевые слова: клиническая эндокринология, нейроэндокринология, генетические исследования в эндокринологии.

The development of endocrinology in Russia (On the occasion of the 90th anniversary of the Russian Association of Endocrinologists)

G.A. MELNICHENKO

Endocrinological Research Centre, Moscow

The present article briefly describes the historical development of endocrinology in Russia with special reference to the most noticeable achievements obtained by the researchers and clinicians of this country.

Key words: clinical endocrinology, neuroendocrinology, genetic research in endocrinology.

Одна из самых динамично развивающихся отраслей медицины — эндокринология — как отдельная дисциплина существует немногим более 100 лет. Ключевую роль в понимании самого факта эндокринной секреции (т.е. выделения неких веществ не в выводные протоки органа, а в кровь) сыграли работы Клода Бернара, впервые произнесшего слова «внутренняя секреция» в 1855 г. Клод Бернар, по точному выражению В.Д. Шервинского, «открыл доступ в новую, еще неведомую область науки».

Справедливости ради следует сказать, что открылся доступ не только в неведомую область науки, но и в новое понимание ранее увиденного в удивительной лаборатории природы, безжалостно в процессе той или иной болезни менявшей жизнь человека. Все то, что было еще недавно картиной в музее, запиской изумленного писателя (поездки в Альпы и наблюдения за крестинами многое дали живописцам и литераторам), стало объектом изучения в лаборатории, а затем в клинике. «Еще неведомая область науки» в конце XIX — начале XX веков делала колоссальные успехи как трансляционная медицина (быстрое использование экспериментальных знаний в клинике), и эти успехи становились фабулой уже новых романов (достаточно вспомнить «Собачье сердце» М. Булгакова) и стимулом к новым исследованиям.

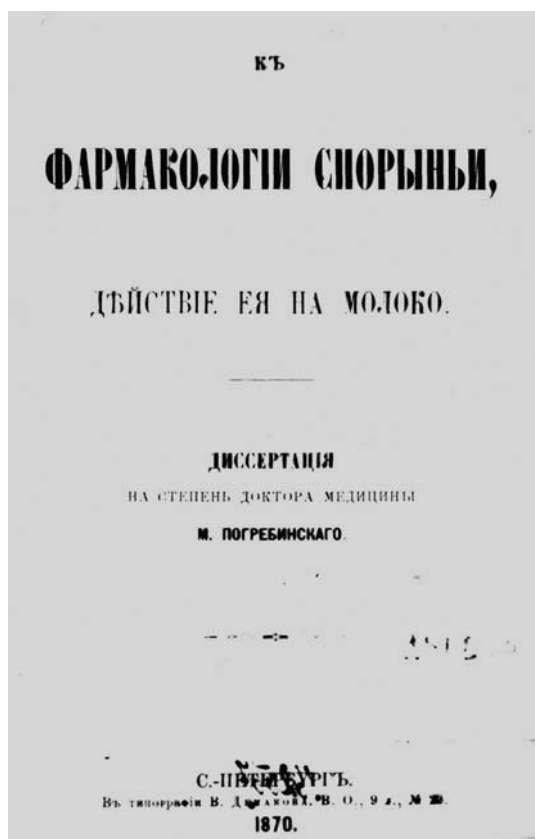
Приведем только один пример. В 1868 г. значительное увеличение смертности новорожденных французские медики связали с употреблением зара-

женного спорыньей хлеба, а уже в 1869 г. в Санкт-Петербурге была защищена диссертация «О спорынье и ее влиянии на лактацию», что положило начало новой ветви пока еще не названной науки — нейроэндокринологии, расцвет которой придется на 70—90-е годы уже XX столетия.

В 1906 г. новая наука обретает имя — эндокринология, и начинаются бурные споры между нобелевским лауреатом, одним из основоположников нервизма, акад. И.П. Павловым, и человеком, придумавшим слово гормон (по иронии судьбы применительно к неклассической железе внутренней секреции, желудочно-кишечному тракту), проф. Э. Старлингом. Исследователи все больше узнают о содружественной интегративной роли нервной и эндокринной систем, и фото дружески беседующих Х.У. Кушинга и И.П. Павлова символизирует этот период взаимопроникновения двух наук.

Новые знания позволяют понять причины казавшихся ранее необъяснимых состояний (гиперкортизолизм, карликовость, эндемический кретинизм, гипотиреоз, гипогонадизм). Перед врачами открываются новые возможности, и в этот период выявляется социальная значимость профилактики эндокринопатий.

В стране идет гражданская война, а В.Д. Шервинский уже создает на базе «скромной фермы как тироидэктомированных, так и нормальных коз» органотерапевтическую лабораторию — прототип Эндокринологического научного центра. В основе создания фермы лежал феномен усиления лактации у



Титул к диссертации М. Погребинского



Харви Уильямс Кушинг и Иван Петрович Павлов (1929)

тироидэктомированных животных, что получит объяснение спустя 60 лет.

На рубеже 1924—1925 гг. начинает работу Российское эндокринологическое научное общество, целью которого, по выражению его основателя В.Д. Шервинского, станет объединение коллективных усилий клиницистов и ученых для внесения «посильной лепты в сокровищницу общечеловеческих знаний». Вслед за созданием Общества В.Д. Шервинский предлагает начать выпуск особого журнала, посвященного проблемам внутренней секреции, но создать этот журнал было суждено Н.А. Шерешевскому лишь в 1937 г.

Социальная значимость эндокринопатий проявилась в первую очередь выяснением роли дефицита йода в формировании ряда заболеваний щитовидной железы. Выдающуюся роль наших ученых, в первую очередь проф. О.В. Николаева, в развитии профилактики йодного дефицита трудно переоценить.

Внедрение в России, в одной из первых стран, так называемой «швейцарской модели» профилактики йодного дефицита является одной из побед отечественного здравоохранения (к 1957 г., всего через 12 лет после окончания войны, в СССР было всего 5% лиц с пальпируемыми зобами). В дальнейшем



Василий Дмитриевич Шервинский (1850—1941)

благодаря именно О.В. Николаеву страны Восточной Европы, и в первую очередь Словакия и Югославия, также начнут внедрять эту модель, по сей день работающую в 112 странах мира. Увы, эту победу последующие поколения в нашей стране не



Николай Адольфович Шерешевский (1885—1961)



Екатерина Алексеевна Васюкова (1905—1986)



Олег Владимирович Николаев (1903—1980)



Василий Гаврилович Баранов (1899—1988)

укрепили, и меры по ликвидации йодного дефицита в России все еще остаются без государственной поддержки.

Клиническая школа русской эндокринологии славится такими именами, как Н.А. Шерешевский, Е.А. Васюкова, В.Г. Баранов, Н.Т. Старкова. Многие заболевания, в том числе генетические, обусловленные поражением желез внутренней секреции, эти ученые описали одними из первых в мире.

В отечественной нейроэндокринологии особое место занимает воронежский невролог Н.М. Иценко, в 1924 г. опубликовавший описания 15 пациентов с типичной клиникой гиперкортизолизма, у которых при патологоанатомическом исследовании были выявлены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер, кисты и кровоизлияния в гипофизе. Эти наблюдения значительно расширили представления о формиро-



Николай Михайлович Иценко (1889—1954)



Юрий Александрович Панков



Ильдар Ганиевич Акмаев



Николай Алексеевич Юдаев (1913—1983)

вании центрального гиперкортизолизма. В развитии нейроэндокринологии важную роль сыграли открытия, сделанные в начале и середине XX столетия, продемонстрировавшие способность нейронов гипоталамической области мозга секретировать пептидные нейrogормоны. Взаимодействие нервных клеток гипоталамуса с секреторными клетками эндокринных желез было названо нейросекрецией, и труды акад. И.Г. Акмаева по изучению роли гипоталамуса в регуляции углеводного обмена и акад. Ю.А. Панкова по уточнению структуры пролактина

внесли важный вклад в развитие нейроэндокринологии. Возглавивший Институт экспериментальной эндокринологии и химии гормонов в конце 60-х годов XX века акад. Н.А. Юдаев стал одним из мировых экспертов в области стероидогенеза.

Среди исследователей, занимавшихся изучением гипоталамо-гипофизарной регуляции, особое место занимают А. Shally и R. Guillemin, выделившие множество кантитатов на роль нейропептидов, за что в 1977 г. им была присуждена Нобелевская премия по медицине. Работы этих авторов внима-



Евгения Ивановна Марова



Иван Иванович Дедов

тельно изучали эндокринологи и биохимики нашей страны, и уже в 1972 г. в Институте экспериментальной эндокринологии и химии гормонов был синтезирован отечественный тиролиберин (тиреотропин-рилизинг гормон). В эти же годы были начаты работы по биосинтезу инсулина человека. Хотя возможности активного сотрудничества с зарубежными коллегами с целью быстрого перевода новейших мировых технологий в практику отечественного здравоохранения были ограничены, в нашей стране практически сразу же за регистрацией в Швейцарии появился препарат бромкриптин, открывший новую эру в лечении аденом гипофиза. На базе ГНЦ ИТЕЭФ в сотрудничестве с ИЭЭ и ХГ (проф. Е.И. Марова) развивается протонотерапия аденом гипофиза. Эти работы были удостоены Государственной премии.

Конец XX века был непростым для нашей страны, но отечественные исследователи и врачи и в это трудное время продолжали развивать фундаментальную и клиническую эндокринологию.

Важной вехой стало создание на базе Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов Эндокринологического научного центра под руководством акад. И.И. Дедова, который сформулировал новые задачи — внедрение в клиническую практику передовых технологий мировой эндокринологии, активное сотрудничество с мировыми лидерами в области эндокринологии, эффективное обучение врачей.

К этому времени особую социальную значимость приобрел сахарный диабет, в первую очередь диабет 2-го типа. Была проведена колоссальная ра-

бота по созданию всеобъемлющей, уникальной системы помощи больным с сахарным диабетом. На базе открытого в составе Центра института диабета (первый директор — проф. М.И. Балаболкин; в настоящее время институт возглавляет член-корр. РАН М.В. Шестакова) были созданы практически все отделения, необходимые для реабилитации лиц с сахарным диабетом — от школы сахарного диабета до отделений ретинопатии, нефропатии, гемодиализа, помповой терапии и обучения, клемповых методов, а в настоящее время и репродуктивной реабилитации.

Важную роль в развитии диабетологии в нашей стране сыграл Государственный регистр сахарного диабета и принятая Федеральная программа «Сахарный диабет», роль которой в обеспечении врачебной и лекарственной помощью нашего населения трудно переоценить. Россия в начале XXI века входит в 20 лучших стран по обеспечению препаратами инсулина.

За истекшее время существенно вырос рейтинг наших эндокринологов в мире; увеличилось количество выступлений на крупных международных конгрессах и публикаций в журналах с высоким импакт-фактором. Началось активное внедрение в эндокринологию новых технологий. Трансназальное удаление аденом гипофиза, селективный забор крови из нижних каменистых синусов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимых форм гиперкортизолизма, селективный забор крови из надпочечниковых вен внедрены в повседневную практику и успешно используются в ФГБУ ЭНЦ и других клиниках страны. В составе Центра создан отдель-



Михаил Иванович Балаболкин (1934—2009)

ный Институт клинической эндокринологии. В последнее время все больше внимания уделяется семейным формам аденом гипофиза. Этот интерес проистекает из-за различия клинических симптомов и раннего времени манифестации, более агрессивного роста опухоли и нередко резистентности к лечению при наследственных формах аденом гипофиза. Аденомы гипофиза в семейном формате встречаются при нескольких эндокринных неоплазиях (МЭН-1 и Карни-комплекс), которые возникают в результате мутаций в генах *MEN1* и *PRKARIA*. В литературе подробно описаны изолированные семейные соматотропиномы как клинический синдром у пациентов с акрогигантизмом. Аденомы гипофиза (не только соматотропиномы) могут встречаться в семьях и в отсутствии синдромов МЭН-1 и Карни-комплекса; такие аденомы называются изолированными семейными аденомами гипофиза (FIPA). В семьях могут встречаться как опухоли только одного вида (гомогенный фенотип), так и сочетание различных опухолей.

С января 2005 г. в РФ работает единый регистр больных с акромегалией, реорганизованный в 2013 г. в регистр опухолей гипофиза, что значительно повысило выявляемость заболевания в регионах. Кроме того, работа регистра позволила осуществлять высокотехнологичную помощь данной группе пациентов, организовывать динамическое наблюдение.

Важной вехой явилась организация в составе Центра отдельного Института детской эндокринологии (дир. — член-корр. РАН В.А. Петеркова), в

котором современные генетические исследования в сочетании с богатым клиническим опытом сотрудников открыли широчайшие перспективы реабилитации детей с органическими эндокринопатиями; отделение наследственных эндокринопатий является референсным центром для оценки результатов заболеваний, выявленных при неонатальном скрининге. Мутации генов *HESX1* и *LHX3*, которые контролируют развитие гипофиза и различных структур переднего мозга, а также гена *PROPI*, контролирующего созревание клеток передней доли гипофиза, 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 (2001 г.), около 100 тыс. детей во всем мире получают лечение рекомбинантным гормоном роста человека. До этого, начиная с 1958 г., во всех странах использовались исключительно препараты соматотропного гормона, экстрагируемые из гипофизов трупов человека. Генно-инженерные препараты соматотропина позволили добиться значительных успехов в лечении пациентов с соматотропной недостаточностью. Появилась возможность достижения нормального роста и полноценного качества жизни этих людей.

В Институте детской эндокринологии успешно корректируются и нарушения полового развития. Гонадотропинзависимое преждевременное половое созревание может быть вызвано семейной предрасположенностью (идиопатический вариант), опухолями или другими патологическими процессами в гипоталамо-гипофизарной области. Редкой причиной центрального преждевременного созревания является наследственно обусловленный синдром Рассела—Сильвера, сопровождающийся умеренно избыточной продукцией гонадотропинов с раннего детства. Цель лечения преждевременного полового развития — подавление выработки гонадотропинов. В настоящее время успешно используются синтетические аналоги гонадолиберина, вызывающие десенситацию рецепторов на гонадотропных клетках аденогипофиза и тем самым подавляющие импульсную секрецию ЛГ и ФСГ.

Причиной 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, определяющий их неспособность вырабатывать достаточные 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.

Задержка роста и костного возраста и патология полового созревания ребенка являются симптомами многих патологических состояний эндокринной системы. Важнейшей клинической проблемой является дифференциальная диагностика этиологии заболевания, особенно в рамках наследственных генетических синдромов. Развитие ДНК-диагностики представляется приоритетным направлением в области наследственных заболеваний у детей. Большое внимание уделяется возможностям пренатальной диагностики. На сегодняшний день предимплантационная диагностика предоставляет пациентам с наследственной патологией альтернативный способ снизить риск рождения ребенка с генетическим заболеванием.

90 лет назад, открывая новое медицинское общество России, проф. В.Д. Шервинский сказал: «Можно так себе представить деятельность организаций, отдающих все силы на разработку эндокринологии, и деятельность эта должна идти по трем направлениям — лабораторные работы, добывание органотерапевтических препаратов и клинические исследования ... В клинике должны всесторонне исследоваться больные с обращением особого внимания на участие эндокринных органов как в патологических процессах вообще, так и при тех заболеваниях, в основе которых лежит изменение той или иной железы». За прошедшее время изменился спектр задач эндокринологии; многие казавшиеся неразрешимыми проблемы потеряли актуальность. Новые приоритеты связаны с изучением неклассических желез внутренней секреции, нейроэндокринных опухолей и внедрением персонализированной медицины. Однако эндокринологи по-прежнему, как говорил В.Д. Шервинский, «исполнены интереса к делу, охвачены обаянием открывающихся перспектив и ощущаем достаточно энергии и сил, чтобы без колебаний приступить к намечающейся деятельности».