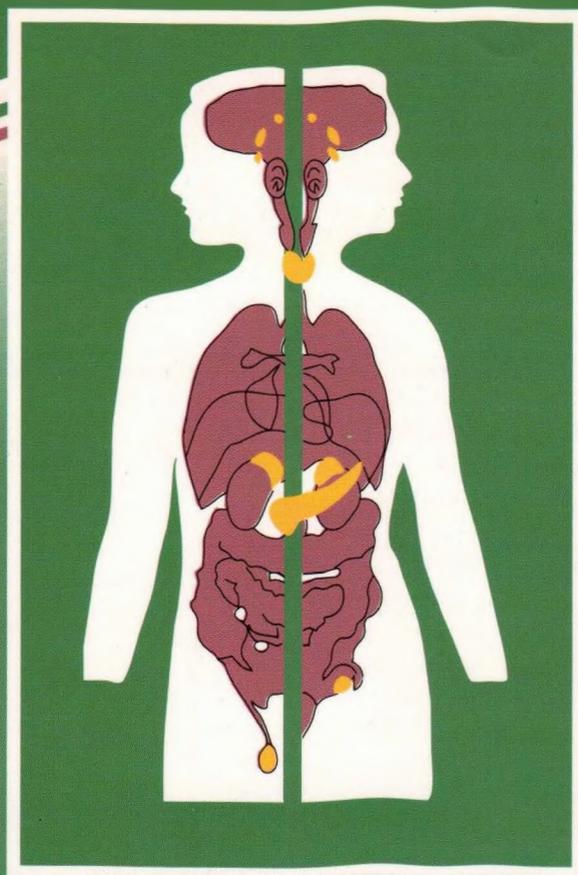


ISSN 0375-9660



ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4.2002

Том 48

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Эндокринологический
научный центр РАМН

Журнал "Проблемы эндокринологии"
основан в 1955 г.

Материалы, опубликованные в журнале,
периодически публикуются журналом
"Neuroscience and Behavioral Physiology"

Журнал включен в следующие
информационные издания: *Biological
Abstracts; Biotechnology Research Abstracts;
Chemical Abstracts; Excerpta Medica; Index
Medicus; International Aerospace Abstracts;
Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's
International Periodical Directory*

С 1995 г. журнал является членом
Европейской ассоциации научных
редакторов (EASE)

АДРЕС РЕДАКЦИИ

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8
Издательство "Медицина"
Тел. (095) 924-12-41

Зав редакцией *Т. А. Кравченко*
Научные редакторы *Е. И. Адамская,*
М. Б. Анциферов, В. В. Фадеев

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ

Тел. (095) 923-51-40
Факс (095) 928-60-03
Ответственность за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах, несет
рекламодатель

Редактор *Н. К. Гришина*
Переводчик *И. Б. Обухова*
Художественный редактор *М. Б. Белякова*
Корректор *Т. А. Малеева*

Сдано в набор 05.04.2002.
Подписано в печать 18.05.2002.
Формат 60 × 88¹/₂
Печать офсетная
Печ. л. 7,00 + 1,00 п. л. цв. вкл.
Усл. печ. л. 7,84.
Усл. кр.-отт. 16,66.
Уч.-изд. л. 10,40.
Заказ 451.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство "Медицина", Москва, 101990,
Петроверигский пер., 6/8

E-mail: meditsina@iname.com
WWW страница: www.medlit.ru

Отпечатано в типографии ОАО
"Астра семь"

ЛР N 010215 от 29.04.97

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть занесена в память
компьютера либо воспроизведена любым
способом без предварительного письменного
разрешения издателя

Индекс 71462
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71463
для предприятий и организаций

ISSN 0375-9660 Пробл. эндокринологии Т. 48. 2002 № 4 1—56.



МОСКВА "МЕДИЦИНА", 2002

ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Том 48

июль—август

4 • 2002

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ФЕДОТОВ В. П. (главный редактор)
АНЦИФЕРОВ М. Б.
БАБИЧЕВ В. Н.
БУЛАТОВ А. А.
ВЕТШЕВ П. С.
ГЕРАСИМОВ Г. А.
ДЕДОВ И. И.
ДРЕВАЛЬ А. В.
ЕФИМОВ А. С.
КАНДРОР В. И.
КАСАТКИНА Э. П.
КНЯЗЕВ Ю. А. (ответственный секретарь)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г. А.
МЕНЬШИКОВ В. В.
ПАНКОВ Ю. А.
ПЕТЕРКОВА В. А. (зам. главного редактора)
ПОТЕМКИН В. В.
СТАРКОВА Н. Т.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

АБУСУЕВ С. А. (Махачкала)
АКМАЕВ И. Г. (Москва)
АНЕСТИАДИ З. Г. (Кишинев)
ВЕРБОВАЯ Н. И. (Самара)
ГОЛЬБЕР Л. М. (Москва)
ДАНИС Ю. К. (Каунас)
КАЗАРЯН Г. А. (Ереван)
КАЛИНИН А. П. (Москва)
ОСТАШЕВСКАЯ М. И. (Ростов-на-Дону)
ПОТИН В. В. (Санкт-Петербург)
СТАРОСЕЛЬЦЕВА Л. К. (Москва)
ТАЛАНТОВ В. В. (Казань)
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)
УГРЮМОВ М. В. (Москва)
ХЕЛДС А. О. (Рига)
ХОЛОДОВА Е. А. (Минск)
ЭНДРЕЦИ Э. (Венгрия)



СОДЕРЖАНИЕ

Дискуссия

Лушников Е. Ф. О классификации патологии щитовидной железы 3

Материалы IV Всероссийского конгресса
эндокринологов
(Санкт-Петербург, 1–5 июня, 2001 г.)

Мельниченко Г. А., Балаболкин М. И., Петеркова В. А., Fadeev В. В., Ванушко В. Э., Рожинская Л. Я., Арапова С. Д., Моргунова Т. Б., Юденич О. Н. IV Всероссийский конгресс эндокринологов 6

Носиков В. В., Серегин Ю. А., Титович Е. В., Савостьянов К. В., Зильберман Л. И., Чистяков Д. А., Кураева Т. Л., Дедов И. И. Идентификация генетических маркеров, сцепленных с сахарным диабетом типа 1 10

Яйцев С. В., Привалов В. А. Распространенность рака щитовидной железы 13

Гарькавцева Р. Ф., Казубская Т. П., Лиснянский И. Е., Любченко Л. Н., Шабанов М. А., Бржезовский В. Ж., Трофимов Е. И., Калинин В. Н., Амосенко Ф. А. Генетические аспекты рака щитовидной железы 16

Гарбузов П. И. Наблюдение за больными дифференцированным раком щитовидной железы: современные аспекты 20

Анциферов М. Б., Дробизhev М. Ю., Суркова Е. В., Захарчук Т. А., Мельникова О. Г., Шчеbletsov В. В. Лocus контроля у больных сахарным диабетом. Объективная оценка субъективного отношения к лечению 23

Аmineva Н. В., Saltseva М. Т., Zanozina О. В., Batyukova О. Г., Borovkov Н. Н. Коагуляционные признаки эндотелиального стресса у больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией 27

Токмакова А. Ю., Юшков П. В., Ульянова И. Н., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. Оценка состояния костной ткани у больных с синдромом диабетической стопы 31

Гончаров Н. П. Эндокринные дисраптеры и репродуктивное здоровье 35

Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и выбор паспортного пола у больных ложным мужским гермафродитизмом 40

Кonoнова Я. В., Лозовая Ю. В., Касаткина Э. П. Психосексуальная реабилитация больных ложным мужским гермафродитизмом 45

Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Порошина Т. Е., Гамаюнова В. Б., Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Бычкова Н. В. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патологии 49

Клиническая эндокринология

Петеркова В. А., Волеводз Н. Н. Опыт применения шприц-ручки "Генотропин Пен 5.3" у больных с соматотропной недостаточностью 53

Галенок В. А., Кривошеева И. А., Сазонова О. В., Едемская Э. А. Эффективность препарата "Глидиаб" в терапии больных сахарным диабетом типа 2 54

Брызгалкина С. М., Маклакова Т. П., Ваулина М. Н. Опыт применения ксеникала при абдоминальном ожирении (см. вклейку)

CONTENTS

Discussion

Lushnikov Ye. F. On classification of thyroid diseases

Proceedings of the IVth All-Russian
Congress of Endocrinologists
(St. Petersburg, June 1–5, 2001)

Melnichenko G. A., Balabolkin M. I., Peterkova V. A., Fadeev V. V., Vanushko V. E., Rozhinskaya L. Ya., Arapova S. D., Morgunova T. B., Yudenich O. N. The IVth All-Russian Congress of Endocrinologists

Nosikov V. V., Seregin Yu. A., Titovich Ye. V., Savostyanov K. V., Zilberman L. I., Chistyakov D. A., Kuraeva T. L., Dedov I. I. Identification of genetic markers coupled with type 1 diabetes mellitus

Yaitsev S. V., Privalov V. A. Prevalence of thyroid cancer

Garkavtseva R. F., Kazubskaya T. P., Lisnyansky I. Ye., Lyubchenko L. N., Shabanov M. A., Brzhezovsky V. Zh., Trofimov Ye. I., Kalinin V. N., Amosenko F. A. Genetic aspects of thyroid cancer

Garbuzov P. I. Observations of patients with differentiated thyroid cancer: modern aspects

Antsiferov M. B., Drobizhev M. Yu., Surkova Ye. V., Zakharchuk T. A., Melnikova O. G., Shchebletsov V. V. Locus of control in diabetics. Objective evaluation of subjective attitude to treatment

Amineva N. V., Saltseva M. T., Zanozina O. V., Batyukova O. G., Borovkov N. N. Coagulation signs of endothelial stress in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with arterial hypertension

Tokmakova A. Yu., Yushkov P. V., Ulyanova I. N., Chernova T. O., Antsiferov M. B. Evaluation of bone tissue status in patients with diabetic foot

Goncharov N. P. Endocrine disrupters and reproductive health

Kasatkina E. P. Differential diagnosis and choice of passport sex in patients with false male hermaphroditism

Kononova Ya. V., Lozovaya Yu. V., Kasatkina E. P. Psychosexual rehabilitation of patients with false male hermaphroditism

Bershtein L. M., Tsyrlina Ye. V., Poroshina T. Ye., Gamayunova V. B., Vasilyev D. A., Kovalenko I. G., Bychkova N. V. Functional bivalence of estrogens and estrogen effect switching over: role in the development of age-associated diseases

Clinical Endocrinology

Peterkova V. A., Volevodz N. N. Experience gained in the use of "Genotropin Pen 5.3" syringe pen in patients with somatotrophic insufficiency

Galenok V. A., Krivosheeva I. A., Sazonova O. V., Yedemskaya E. A. Efficiency of glydiab in therapy of patients with type 2 diabetes mellitus

Bryzgalina S. M., Maklakova T. P., Vaulina M. N. Xenical therapy in abdominal obesity (insert)

• ДИСКУССИЯ

© Е. Ф. Лушников, 2002

УДК 616.441.001.33

Е. Ф. Лушников

О КЛАССИФИКАЦИИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лаборатория патологической анатомии (зав. — проф. Е. Ф. Лушников) медицинского радиологического научного центра РАМН, Обнинск

Решение редколлегии журнала "Проблемы эндокринологии" начать дискуссию по проблемам патологии щитовидной железы (ПЩЖ) более чем актуально, поскольку давно существуют разногласия в терминологии и классификациях. Прежде всего сделано 3 общих замечания, не повторяя те, которые были сделаны мной в статье [5] о ПЩЖ, связанной с аварией на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС).

Общие замечания

Первое. Начало дискуссии приняло сугубо практическую направленность, что, безусловно, важно. Однако дискуссия не будет плодотворной, если не сказать о научной (эмпирической и теоретической) стороне изучения ПЩЖ, о классах объектов, явлениях и сущностях, научных понятиях, их эволюции на разных ступенях познания. Необходимо проводить различия между практическим и теоретическим уровнями изучения ПЩЖ при всей условности их границ и тесных взаимосвязей. Например, одним из медицинских последствий аварии на ЧАЭС является рост заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), особенно у детей 0—4 лет на момент аварии. Факт зарегистрирован в Беларуси, России, Украине клинической практикой, подтвержден морфологическими эпидемиологическими и статистическими исследованиями, а потому сомнений не вызывает. Эпидемиологи считают, что около 40% случаев РЩЖ у детей в Брянской области обусловлено инкорпорированным облучением йодом-131, тогда как в Орловской области значимость радиационного фактора в динамике заболеваемости РЩЖ детского населения не подтверждается. Прогнозируется около 200 случаев радиогенного РЩЖ к 2010 г. [9]. Однако заключение эпидемиологов — научная гипотеза, а не факт, поскольку в настоящее время не найдено эмпирических методов, позволяющих отличить радиогенный РЩЖ от нерадиогенного.

Второе замечание касается необходимости раскрытия содержания основных клинических понятий: симптом, синдром, нозологическая форма болезни, группа болезней. Об этом написано много, в словарях даны определения. Однако многозначность содержания создает проблемы достижения единства в понимании и применении многих терминов. Достаточно назвать тиреопатию, узловую патологию, зоб.

Третье замечание относится к вопросам, которые в настоящее время трактуются как качествен-

ная клиническая практика и доказательная медицина. Это в первую очередь касается диагностического процесса, должно сочетать в себе достаточный комплекс качественных и количественных методов обследования пациента и конструкций рационального мышления, интерпретации фактов, использования адекватных понятий и других моментов. Иначе говоря, понятия и терминология должны быть не только содержательными, но и доказательными.

После этих кратких замечаний перейду непосредственно к дискуссионным вопросам общего и частного характера.

Понятия и терминология

В научной и практической тиреоидологии сложился определенный фонд понятий и терминов из различных наук (эндокринология, анатомия, физиология, иммунология, онкология и др.), относящийся к больному, щитовидной железе (ЩЖ), болезням, их проявлениям и т. д. Их пересмотр необходим в соответствии с современным состоянием науки и с требованиями медицинской терминологии [12]. По-видимому, больше всего разногласий вызывают понятия и терминология, относящиеся к зобу, о чем свидетельствует и начало дискуссии [4].

В Энциклопедическом словаре медицинских терминов [12] отмечено "зоб — патологически увеличенная щитовидная железа" с 29 прилагательными (абerrантный, висячий, внутритрахеальный и т. д.) и 17 самостоятельными терминами, часто синонимами. В основе терминов лежат разнообразные квалификационные признаки, в результате чего в зоб включены зобная болезнь (зоб спорадический, эндемический, эпидемический), тиреоидиты, новообразования, аутоиммунная патология. Для обозначения патологических состояний, общим признаком которых является возрастание размеров ЩЖ без появления в ней солидных узлов, предлагают словосочетание "диффузное увеличение ЩЖ", а для оценки степени увеличения органа — 2 критерия: величину объема ЩЖ и степень деформации органа [10]. Называют конкретные величины увеличения объема ЩЖ при зобе по данным УЗИ — больше 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин [2]. Зобом называют "стойкое увеличение ЩЖ, не связанное с воспалением или злокачественным ростом" [1]. Как видно, в настоящее время значение (семантика) термина "зоб" разнообразное, но оно выражает явление, а не сущность события. По-

лагаю, что этот термин необходимо использовать как родовой только при характеристике зубной болезни, присоединяя к нему другие квалификационные термины видового уровня из анатомии (локализация зоба), физиологии (функциональное состояние), патологии (сущность изменений железы) клинических проявлений и т. д. Это следует использовать при классификациях (см. ниже). Ввиду большой социальной значимости следует различать зоб эндемический и спорадический, но эти понятия относятся не к клинике, а к эпидемиологии, не к индивидуальному, а к популяционному уровню, т. е. характеризуют здоровье не конкретного человека, а многих людей. К тому же клинически и морфологически они не различаются, а термин "эндемический" — характерный для определенной местности, но не для патогенеза (зобная эндемия в йоднаполненном регионе?).

Поэтому схема Э. П. Касаткиной [4] спорная, в ней не только смешаны два различных уровня, но и почему-то в диффузном нетоксическом зобе присутствует аутоиммунный тиреоидит — патология совершенной другой природы. Таким образом, зоб как понятие нельзя рассматривать в отрыве от теории и практики медицины, а как термин необходимо использовать в качестве родового при характеристике зубной болезни.

Классификации ПЩЖ

Заддим себе вопрос: сколько необходимо классификаций, чтобы отразить все разнообразие ПЩЖ. Краткий ответ, по-видимому, можно дать таким образом: ПЩЖ настолько разнообразна и сложна, что ее невозможно ранжировать в рамках одной классификации, даже такой, какой является МКБ-10. Необходимо "семейство" классификаций применена ВОЗ при рассмотрении болезней и проблем, связанных со здоровьем в виде основной МКБ (трехзначные рубрики) и ее адаптации для отдельных областей медицины. Следовательно, основной классификацией может быть МКБ, тогда как другие классификации (клинические, морфологические и т. д.) являются дополнительными и должны использоваться в многомерной оценке ПЩЖ.

При принятии МКБ в качестве основной классификации следует рассмотреть вопрос о ее качестве: всегда ли она удовлетворяет запросам научной и практической медицины. Оказывается, не всегда. Например, трудно согласиться с положением, когда болезни эндокринной системы объединены в один класс с расстройствами питания и нарушениями обмена веществ. Так, в Национальном радиационно-эпидемиологическом регистре (НРЭР), функционирующем на базе нашего учреждения, на 1 декабря 2000 г. болезни этого класса выявлены у 7,7% ликвидаторов, что в 7 раз (!) превышает контрольные общероссийские показатели [9]. Однако из-за смешения неясно, что преобладает в структуре заболеваемости — патология эндокринной системы, обмена веществ или расстройств питания. В будущем пересмотре МКБ эндокринная патология должна составлять особый

класс болезней. МКБ-10 эклектична не только в "классовом" отношении, но и в структуре рубрик синдромов и нозологических форм заболеваний ЩЖ.

Другой вопрос: какие признаки объекта следует выбирать в качестве классификационных. Ответ может быть следующим: любые необходимые, исходя из цели исследования. Классификация является одним из методов научного познания и форма классификации неразрывно связана с целью, на достижение которой направлена деятельность врача или ученого. По-видимому, в основу базовой классификации следует положить биологическую сущность явлений и процессов (этиологию и патогенез болезни), тогда как клинические, морфологические, функциональные и другие проявления болезни (симптомы, синдромы, лабораторные показатели и т. д.) следует отнести к разряду специальных.

Исходя из всего сказанного выше, набросок классификации ПЩЖ может быть представлен следующим образом

Базовая классификация	Специальные классификации
1. Йоддефицитные болезни (зобная болезнь)	Классификации зоба О. В. Николаева (1955), ВОЗ (1994), О. К. Хмельницкого (1997), Э. П. Касаткиной (2001)
1.1. Гиперпластический зоб	
1.2. Гипертрофический зоб	
1.3. Смешанный зоб	
2. Аутоиммунные болезни	Классификации М. А. Пальцева и соавт. (1993), Н. А. Петуниной и Г. А. Герасимова (1997)
2.1. Болезнь Грейвса	
2.2. Болезнь Хасимото	
3. Воспалительные болезни	Классификация V. LiVoIsi (1990)
3.1. Тиреоидиты микробные	
3.2. Тиреоидит де Кервена	
3.3. Тиреоидит Риделя?	
4. Генетические болезни	
4.1. Дисгормональная струма	
4.2. Врожденные аномалии	
5. Новообразования	TNM-классификация.
5.1. Доброкачественные	Гистологические классификации Н. А. Краевского и соавт. (1976), ВОЗ (1988), V. LiVoIsi (1990), J. Rosai и соавт. (1992), E. D. Williams (2000)
5.2. Злокачественные	
6. Комбинированные болезни	
6.1. Разные болезни одной ЩЖ	
6.2. Болезни ЩЖ и других органов у одного пациента	
7. Другие болезни	

Некоторые пояснения к классификации

Первый класс в базовой классификации по биологической сущности (этиологии) составляют йоддефицитные болезни, в патогенезе которых ведущую роль играют нейроэндокринные расстройства в системе гипоталамус—гипофиз—ЩЖ. Клиническая классификация зубной болезни может быть представлена следующим образом.

Локализация зоба	Форма зоба	Функциональное состояние	Стадия зоба
1. Типичный	1. Диффузный	1. Эутиреоидный	0, I, II
2. Абберрантный	2. Узловой	2. Гипертиреоидный	
	3. Смешанный	3. Гипотиреоидный	

Примеры клинических диагнозов: 1. Типичный, диффузный, эутиреоидный зоб II стадии; 2. Аберрантный (загрудинный) узловой токсический зоб III стадии. Клиническая характеристика дополняется морфологическим (цитологическим и/или гистологическим), радиологическим и другими исследованиями. Специальные классификации также требуют обсуждения.

О других, кроме йода, этиологических факторах зобной болезни. Известно, что модуляторы функции ЩЖ влияют на различные стадии образования, транспорт, метаболические превращения и действие тиреоидных гормонов. В то же время ЩЖ обладает эффективными механизмами саморегуляции и конечные клинические эффекты появляются лишь при токсических дозах. Поэтому необходимы эпидемиологические исследования значимости курения (тиоционат), селена, лития, медикаментов, фенола, овошей (капуста, репа, турнепс, маниока) и других так называемых зобогенов (гойтрогенов) в происхождении зоба. Большое морфологическое исследование операционного материала показало, что современное состояние экологии во многих районах России и Беларуси (оценка по 4 параметрам — радиационная обстановка, загрязнение воздуха, влияние черной металлургии, качество сточных вод) не влияло на развитие нетоксических зобов, тиреоидитов и аденом ЩЖ, но сказалось на РЩЖ [11]. После аварии на ЧАЭС появляются сообщения о значимости радиационного фактора в происхождении неопухолевой ПЩЖ, даже считая радиационные риски. Однако фактические материалы о зобе и тиреоидитах в большинстве случаев получены при экспедиционных исследованиях, а потому требуют уточнения. Это более всего относится к "лабораторным" тиреоидитам, основанным на исследовании антител.

По зобной болезни выполнено огромное число исследований, однако проблемы остаются. Одной из них является проблема переходных состояний: переход от нормы к патологии, от здоровья к болезни и наоборот. Так, О. К. Хмельницкий [11] полагает, что гиперплазия паренхимы железы, начинающаяся как компенсаторная реакция организма на недостаточное снабжение его тироксином, затем переходит в патологический процесс. Начиная с определенной фазы развития зоба гиперплазия теряет зависимость от внешних факторов, а зоб становится постоянно прогрессирующим. Поэтому проблема интерпретации результатов клинических, лабораторных, ультразвуковых исследований весьма актуальна.

Важной проблемой является использование в научной и практической деятельности принятых международных классификаций. Например, международная гистологическая классификация опухолей ЩЖ (ВОЗ, 1988 г.) на русский язык не была переведена, а потому для части патологов оказалась недоступной. До настоящего времени это является одной из причин разногласий в диагнозах и наряду с низким качеством гистологических препаратов в некоторых медицинских учреждениях источником

неточностей в статистике новообразований. Так, выглядят диссонансом данные НРЭР о распределении гистологических форм РЩЖ у ликвидаторов и населения после аварии на ЧАЭС [3], которые поступают в Регистр из разных регионов России. Поэтому требуются качественная верификация гистологического диагноза и внесение корректив в базу данных Регистра. Как известно, МКБ-10 в нашей стране стала использоваться со значительным опозданием. Следует приветствовать предложения по совершенствованию классификаций, но все изменения должны иметь достаточные основания для внедрения в практику. Например, в гистологической классификации новообразований ЩЖ предложено [15] различать следующие формы: фолликулярную аденому (FA), фолликулярную карциному (FC), папиллярную карциному (РТС), хорошо дифференцированную карциному без дополнительного уточнения (WDC-NOS), хорошо дифференцированную опухоль неопределенного потенциала злокачественности (WDT-UMP) и фолликулярную опухоль неопределенного потенциала злокачественности (FT-UMP). Нововведение трех последних форм внесет еще больше разногласий в диагностику РЩЖ по сравнению с современным состоянием дела.

В данной статье обсуждена лишь небольшая часть проблем терминологии и классификации. В заключение выскажу 2 пожелания по итогам дискуссии: 1) редколлегия журнала опубликовать краткие рекомендации по терминологии; 2) ЭНЦ РАМН внести в Московский центр ВОЗ по классификации болезней предложения по совершенствованию МКБ-10.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы. — 2-е изд. — СПб, 2001.
2. Герасимов Г. А., Трошина Е. А. // Пробл. эндокринолог. — 1998. — Т. 44, № 5. — С. 35—41.
3. Иванов В. К., Цыб А. Ф., Горский А. И. и др. // Радиация и риск. — 1986. — Вып. 8. — С. 47—58.
4. Касаткина Э. П. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 3—6.
5. Лушиников Е. Ф. // Мед. радиол. — 2001. — Т. 46, № 5. — С. 16—26.
6. Николаев О. В. Эндемический зоб. — М., 1955.
7. Пальцев М. А., Зайратьянц О. В., Ветшев П. С., Тунцова О. И. // Арх. пат. — 1993. — Т. 55, № 6. — С. 7—13.
8. Петунина Н. А., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринолог. — 1997. — Т. 43, № 4. — С. 30—35.
9. Радиация и риск. Состояние базы данных РГМДР на 1 декабря 2000. — М.: Обнинск, 2001.
10. Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы / Цыб А. Ф., Паршин В. С., Нестайко Г. В. и др. — М., 1997.
11. Хмельницкий О. К. Актуальные проблемы тиреологии глазами клинического патолога: Актовая речь. — СПб, 2000.
12. Энциклопедический словарь медицинских терминов. — М., 1982. — Т. 1—3.
13. Li Volsi V. A. Surgical Pathology of the Thyroid. — Philadelphia, 1990.
14. Rosai J., Carcangiu M. L., DeLellis R. A. Tumors of the Thyroid Gland. — Washington, 1992.
15. Williams E. D. // Int. J. Surg. Pathol. — 2000. — Vol. 8, N 3. — P 181—183.

♦ МАТЕРИАЛЫ IV ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА ЭНДОКРИНОЛОГОВ (Санкт-Петербург, 1—5 июня, 2001 г.)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.43:061.3(470)•2002•

*Г. А. Мельниченко, М. И. Балаболкин, В. А. Петеркова, В. В. Фадеев, В. Э. Ванушко,
Л. Я. Рожинская, С. Д. Арапова, Т. Б. Моргунова, О. Н. Юденич*

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

С 1 по 5 июня 2001 г. в Санкт-Петербурге проходил IV Всероссийский конгресс эндокринологов. На нем присутствовали 492 делегата, 314 гостей. Программа конгресса состояла из секций: сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарные заболевания, болезни половых желез, а также заседаний по организации здравоохранения, обучению и отдельным темам в рамках проводимых секций. Конгресс открыл президент Российской ассоциации эндокринологов академик РАМН И. И. Дедов. Его пленарная лекция "Новые технологии в эндокринологии" была посвящена последним достижениям в области диагностики и лечения синдрома дефицита гормона роста, интенсивному развитию этого раздела эндокринологии, в который достойный вклад вносят сотрудники детского отделения ЭНЦ РАМН. И. И. Дедов отметил, что за истекшие со времени предыдущего (III) конгресса эндокринологов 5 лет Российской ассоциацией эндокринологов проделана большая работа. В научном направлении разработана программа новых направлений в области сахарного диабета (СД), заболеваний щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарных заболеваний, опухолей периферических эндокринных желез, эндокринопатий у детей с использованием высоких технологий, которые в нашей стране начали применяться впервые. Достигнуты определенные успехи в развитии эндокринологической службы в Российской Федерации. Выполняется Федеральная целевая программа "Сахарный диабет", организован Федеральный диабетологический центр Минздрава РФ, в 83 регионах РФ созданы региональные центры, созданы и функционируют Государственный регистр больных СД РФ, регистр детей и подростков, больных СД в Московской области; в 53 регионах РФ организованы региональные регистры. Организованы и функционируют 83 кабинета диабетической стопы, 87 отделений и кабинетов для лечения ретинопатии, 19 отделений гемодиализа, 37 отделений и кабинетов "Диабет и беременность", 516 школ по обучению больных СД детей и их родителей. С целью улучшения подготовки кадров организован курс диабетологии при кафедре эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова. Определены стратегические направления профилактики заболеваний, связанных с дефицитом йода, организован центр и сформирована программа по изучению и мониторингу йоддефицитных заболеваний в Российской Федерации. Создан Государственный регистр детей с врожденным дефицитом гормона роста. Организовано издание новых журналов: "Сахарный диабет", "Остеопороз и остеопения", реферативного журна-

ла "Клиническая эндокринология", опубликованы более 30 монографий, руководств, учебников, методические письма, рекомендации и указания. Проведены диабетологический конгресс, 1-й и 2-й московские съезды эндокринологов, ряд других крупных мероприятий. Одна из главных задач конгресса, подчеркнул И. И. Дедов, состоит в том, чтобы не только рассмотреть и оценить итоги уже пройденного пути, но и, опираясь на наиболее ценные научные и практические достижения, определить возможности корректировки предстоящих исследований с целью дальнейшего повышения их эффективности.

Последующие пленарные лекции были посвящены смежным областям медицины, лекции были прочитаны крупнейшими исследователями в своей отрасли. Две пленарные лекции были прочитаны сотрудниками ЭНЦ РАМН: академиком И. Г. Акмаевым (Москва) "Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты", профессором И. Балаболкиным (Москва) "Инсулинорезистентность и сахарный диабет". Лекция академика Ю. В. Наточина (Санкт-Петербург) "Механизм действия вазопрессина" была посвящена важному, но пока еще мало изученному вопросу — роли рецепторов вазопрессина V1 и V2. В своей лекции "Роль гормонов в генезе ангиопатий" академик В. А. Ткачук (Москва) приводил материалы, теснейшим образом пересекающиеся с исследованиями в области диабетологии. В пленарной лекции О. Ю. Ребровой (Институт неврологии РАМН, Москва), посвященной основам системы доказательной медицины, обсуждались проблемы методологии научных исследований и планирования эксперимента. Были продемонстрированы данные анализа отечественных научных публикаций; обсуждались пути выхода из сложившегося методологического кризиса.

Весь этот номер журнала "Проблемы эндокринологии" создан по материалам съезда, поэтому в настоящей краткой статье мы отметим лишь некоторые представленные на съезд работы.

Сахарный диабет

Большое внимание на съезде было уделено проблемам диабетологии. В докладах Т. Г. Стронгина (Нижний Новгород) "Критерии диагноза СД и прогноз глюкозной толерантности" и С. А. Догдина (Красноярск) "Риск развития СД у коренных жителей севера Сибири" были представлены данные по ранней диагностике СД еще на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. Распростра-

ненность СД у коренных жителей севера Сибири составляет 0,18%, а течение этого заболевания отличается рядом особенностей, в частности, для ожирения у этих больных характерно наличие не абдоминального типа, а равномерное распределение подкожного жирового слоя.

Отдельное заседание было посвящено лечению СД. В частности, в сообщении М. В. Шестаковой (Москва) были представлены данные, показывающие, что коррекция инсулинорезистентности сопровождается улучшением показателей компенсации СД и определенным положительным влиянием на течение артериальной гипертензии у больных СД. С. Б. Шустов и соавт. (Санкт-Петербург) показали, что препараты сульфонилмочевинны не в равной степени оказывают влияние на липидный обмен и внутрисердечную гемодинамику у больных СД типа 2 (СД2). Большое научное и практическое значение имели симпозиумы "Сахарный диабет и беременность", "Контроль постпрандиальных "пиков" и гипогликемических долин", "Новая концепция в лечении сахарного диабета типа 2", "Вопросы качества жизни больных сахарным диабетом", "Современные представления об алгоритме лечения сахарного диабета типа 2" (UKPDS — дальнейшее развитие), "Современные подходы к лечению сахарного диабета типа 2, от общего к частному", "Старликс — новая эра в лечении сахарного диабета типа 2", "Роль окислительного стресса в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета: доказательная медицина и современные возможности лечения".

Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

Проф. Е. И. Марова (ЭНЦ РАМН, Москва) представила современные данные о классификации, патогенезе опухолей гипофиза и возможностях медикаментозной терапии. Проф. В. Н. Бабичев (ЭНЦ РАМН, Москва) показал, что в развитии аденом гипофиза определенная роль отводится нарушению рецепторного связывания в центральных нервных структурах и нарушению гонадотропной функции гипофиза. В докладе А. Б. Гроссмана и соавт. (Лондон, Ташкент) отмечена роль уровня экспрессии p27 в регуляции пролиферации клеток аденом гипофиза, показано, что его низкая экспрессия связана с повышением индекса пролиферации. А. В. Воронцов (ЭНЦ РАМН, Москва) представил данные о высокой эффективности МРТ в диагностике заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и отметил, что применение парамагнитных контрастных средств позволяет существенно улучшить точность диагностики. А. Н. Шкарубо (Москва) показал, что использование интраоперационного эндоскопического видеомониторинга позволяет более радикально произвести нейрохирургическую операцию и уменьшает интра- и послеоперационные осложнения.

Т. И. Романцова (ММА им. И. М. Сеченова) отметила, что большинство больных с гиперпролактинемией имеют опухолевый генез. Медикаментозная терапия при этом является методом выбора. Селективные пролонгированные агонисты

дофамина (достинекс, норпролак) имеют преимущества по сравнению с парлоделом. В докладе С. Д. Араповой (ЭНЦ РАМН, Москва) было показано, что трансфеноидальная аденомэктомия является методом патогенетической терапии болезни Иценко—Кушинга при четкой локализации аденомы гипофиза на КТ или МРТ. Эффективность ее достигает 84%. А. Е. Борисов (Санкт-Петербург) показал эффективность и безопасность эндовидеохирургической техники при удалении надпочечника у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга.

Н. Н. Молитвословова (ЭНЦ РАМН, Москва) сравнила в своем докладе эффективность различных методов лечения акромегалии. В настоящее время основным первичным методом лечения акромегалии является нейрохирургическая операция, которая дает максимальный эффект в 83% случаев. При проведении лучевой терапии эффект достигается только у 39% больных. Медикаментозную терапию следует рекомендовать как дополнение к основным методам лечения.

Метаболические нарушения и патология фосфорно-кальциевого обмена

Н. Н. Голохвастов и соавт. (Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург) при комплексном обследовании 139 пациентов с первичным гиперпаратиреозом и их динамическом наблюдении определили клинические, рентгенологические и биохимические проявления этого заболевания, имеющие причинно-следственную связь с гиперсекрецией ПТГ, и предложили собственную классификацию первичного гиперпаратиреоза, выделив дополнительно метаболическую и бессимптомную формы заболевания. В докладе Г. У. Рендольфа (Массачусетский госпиталь, Бостон, США) показано, что уровень ПТГ, определяемый в ходе паратиреоидэктомии при первичном гиперпаратиреозе (в исследовании уровень ПТГ определяли до резекции, через 5, 15 и 30 мин), при адекватно проведенной операции снижается и через 15 мин у 90% пациентов достигает нормы, что может служить критерием радикальности проведенного хирургического вмешательства.

А. М. Артемова и соавт. (ЭНЦ РАМН, Москва) продемонстрировали возможности ультразвуковой диагностики гиперплазии и аденом околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе, обусловленном хронической почечной недостаточностью. Чувствительность предоперационного УЗИ составила 60%, а специфичность — 100%. При интраоперационном применении УЗИ его чувствительность достигала 95%.

На большом клиническом материале в докладе Л. Я. Рожинской (ЭНЦ РАМН, Москва) представлены особенности развития остеопении при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме, диффузном токсическом зобе и гипотиреозе у женщин репродуктивного возраста и в постменопаузе, при первичном гиперпаратиреозе. В докладе С. М. Котовой и соавт. (Медицинская академия им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург) отмечено своеобразие патогенетических механизмов остео-

пенического синдрома у детей, характеризовавшегося гипокальциемией, депрессией костного метаболизма и задержкой темпов созревания скелета.

Заболевания щитовидной железы

В. И. Кандрор (ЭНЦ РАМН, Москва) в своем докладе на тему "Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии" представил данные о молекулярно-генетических причинах врожденного гипер- и гипотиреоза, связанных с нарушениями на различных уровнях организации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

В докладе П. И. Гарбузова (МРНЦ РАМН, Обнинск) "Современные аспекты в наблюдении за больными раком щитовидной железы" рассмотрены основные цели наблюдения за больными раком щитовидной железы. Отмечено, что современный протокол лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы подразумевает удаление всего органа с последующей терапией радиоактивным йодом-131. В докладе "Клиническое течение спорадического и семейного вариантов медуллярного рака щитовидной железы" П. О. Румянцев и соавт. (МРНЦ РАМН, Обнинск) привели результаты обследования и лечения 49 пациентов с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ), наблюдавшихся в МРНЦ РАМН с 1986 по 1999 г. У 12 пациентов диагностирована семейная форма, у 37 — спорадический вариант МРЩЖ. У пациентов с семейной формой заболевания мультифокальное, двустороннее поражение щитовидной железы выявлено в 100% случаев. В докладе Р. Ф. Гарькавцевой и соавт. (Москва) "Генетические аспекты медуллярного рака щитовидной железы" представлены результаты проведенного изучения 50 семей с МРЩЖ. Авторами была унифицирована классификационная структура наследственного МРЩЖ, разработан медико-генетический подход к ранней диагностике и профилактике МРЩЖ.

В докладе А. Ф. Цыба и соавт. (МРНЦ РАМН, Обнинск) представлены результаты радиойодтерапии 48 больных диффузным токсическим зобом. Расчет вводимой активности ¹³¹I пациентам производили на основании индивидуального дозиметрического планирования. А. П. Климченков (Санкт-Петербург) представил 5-летний опыта склеротерапии неопухолевых узловых образований щитовидной железы у 239 пациентов.

Заболевания надпочечников

В докладах Н. С. Кузнецова и соавт. (ЭНЦ РАМН, Москва) проанализирован опыт лечения 520 больных с хромаффинными опухолями. Указаны пути улучшения результатов лечения больных с феохромоцитомами. Проанализированы отделенные результаты хирургического лечения. Выделено два клиничко-морфологических типа феохромоцитом для прогнозирования вероятного риска истинного рецидива опухоли. На основании изучения операционных осложнений представлена оптимальная хирургическая тактика при односторонних и двусторонних поражениях, что значительно снизило операционную летальность.

Доклад В. О. Бондаренко и соавт. (ЦКБ МПС Минздрава РФ, Москва) "Показания к экстренным операциям при феохромоцитоме" посвящен своевременной оценке клинических проявлений катехоламинового шока у пациентов с хромаффинными опухолями для определения оптимальной хирургической тактики — выполнения экстренного оперативного вмешательства, что значительно снижает летальность в анализируемой группе пациентов. Доклад Н. А. Майстренко и соавт. (ВМА РФ, Санкт-Петербург) посвящен анализу более 450 адреналэктомий при различных заболеваниях надпочечников. Показано, что возрастание дооперационных диагностических возможностей позволило подойти к ранней постановке показаний к адреналэктомии, в том числе и при гормонально-неактивных опухолях.

Детская эндокринология

В работе съезда приняли участие 111 педиатров-эндокринологов. Вопросы детской эндокринологии обсуждались на нескольких секциях проходившего съезда. Проблемам СД у детей было посвящено несколько докладов. В докладе проф. В. В. Носикова и соавт. (Москва) "Идентификация генетических маркеров, сцепленных с сахарным диабетом типа 1" были представлены результаты исследований ядерных семей русской популяции Москвы с конкордантными и дискордантными парами сибсов. Обобщая полученные данные, можно утверждать, что в русской популяции локусы IDDM8, IDDM9, IDDM10 и IDDM12 сцеплены с диабетом типа 1 (СД1). Т. Л. Кураева (ЭНЦ РАМН, Москва) представила данные взаимосвязи молекулярно-генетических маркеров и функций клеток у сибсов детей с СД-1. Выделены комбинации предрасполагающих аллелей HLA-DQ и HLA-DR генов, определяющих высокий риск развития СД1 в русской популяции.

Отдельный симпозиум был посвящен проблеме СД-2 у детей и подростков. О. В. Ремизов (ЭНЦ РАМН, Москва) в своем докладе привел данные о драматичном нарастании заболеваемости СД2 среди детей и подростков в развитых странах мира. По данным педиатрического центра в Цинциннати (США), среди всех больных с впервые выявленным диабетом с 1982 по 1992 г. 8% пациентов имели СД2. В 1994 г. уже у 16% детей и подростков был диагностирован СД2. Обращено внимание на трудности дифференциальной диагностики СД2 в период дебюта с СД1, а также с другими неаутоиммунными формами диабета (MODY, атипичный СД, "митохондриальный" СД). В докладе проф. В. А. Петерковой (ЭНЦ РАМН, Москва) представлены результаты международного многоцентрового исследования по применению метформина в лечении СД2 у детей и подростков.

Отдельная секция была посвящена вопросам соматотропной недостаточности. В докладе О. Б. Безлепкиной и соавт. (Москва) были обсуждены результаты МР-томографической картины гипоталамо-гипофизарной области у пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью старше 18 лет. Подавляющее большинство пациен-

тов (92,1%) имеют аномалии развития гипоталамо-гипофизарной области. Наиболее распространенной патологией (60,3%) является гипоплазия гипофиза. Состояние липидного статуса у пациентов с врожденным дефицитом гормона роста было подробно освещено в докладе Е. В. Нагаевой и соавт. (Москва). Около 80% взрослых больных имели гиперхолестеринемию, повышенный индекс атерогенности. Наиболее выраженная дислипидемия отмечалась у женщин старше 40 лет с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза.

На секции, посвященной проблемам детской тиреологии, проф. Э. П. Касаткина (Москва) в своем докладе осветила современное состояние проблемы скрининга врожденного гипотиреоза на модели Москвы. Обсуждались нерешенные задачи и пути оптимизации скрининга. Вопросам комплексной реабилитации детей с врожденным гипотиреозом был посвящен доклад Н. А. Филимоновой и соавт. (Москва), вопросам прогнозирования и особенностям состояния нервно-психического развития детей с транзиторным гипотиреозом — 2 доклада: Т. В. Коваленко и соавт. (Ижевск) и Л. А. Суплотовой и соавт. (Тюмень). Н. В. Болотова и соавт. (Саратов) представили катамнестические данные детей с повышенным уровнем неонатального ТТГ.

В докладе Д. Г. Бельцевича и соавт. (Москва) отражены вопросы диагностики и профилактического лечения пациентов с синдромом МЭН-2. Доложено о впервые проведенной профилактической тиреоидэктомии у 2 детей из одной семьи с генетически верифицированным диагнозом синдрома МЭН-2а (выявлены точковые мутации в 11-м экзоне RET-протоонкогена). Доклад С. В. Осипова и соавт. (Челябинск) посвящен анализу результатов хирургического лечения заболеваний щитовидной железы у детей Южно-Уральского региона.

Вопросам нарушения формирования пола и патологии пубертата была посвящена отдельная секция. Т. В. Семичева и соавт. (Москва) представили данные о гонадотропиннезависимых формах преждевременного полового развития (синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева и тестостокси-

коз). Приведены клинические и молекулярно-генетические варианты заболеваний. И. О. Зайкова и соавт. (Екатеринбург) остановились на особенностях гормонального статуса у мальчиков с задержкой пубертата. Вопросы влияния сопутствующей патологии на половое развитие мальчиков обсуждались в докладе Т. Ю. Анохина и соавт. (Новосибирск).

Наряду с секционными докладами на конгрессе были представлены 6 стендовых докладов. Проведено 15 симпозиумов ведущих зарубежных фирм, на которых было заслушано 56 докладов по проблемам применения новых препаратов в лечении СД и его осложнений, СТГ-недостаточности, ожирения и метаболического синдрома, клиническим аспектам йодного дефицита. Необходимо отметить, что большинство докладов, представленных на конгрессе, характеризовались высоким научным и методическим уровнем. Они по существу отразили современные направления эндокринологических исследований, ведущихся в Российской Федерации. Многочисленность докладов и многоплановость их тематики убедительно показали возрастающее значение эндокринологии в системе актуальных медико-биологических дисциплин.

К числу недостатков съезда следует отнести неудовлетворительную организацию постерных сессий. К сожалению, многие авторы, чьи доклады были рекомендованы как стендовые, не представили их в подобающей форме. Было бы целесообразно в будущем выделить председателей постерных сессий и установить время для проведения дискуссий по стендовым сообщениям. Это позволило бы повысить статус постерных сессий, а также приблизить их проведение к зарубежным образцам.

Вряд ли может удовлетворить участников конгресса организация дискуссий после заседаний. Традиционно при организации конгрессов слишком мало времени выделяется для проведения дискуссий. Председатель зачастую ограничивается пассивной ролью наблюдателя, а подведение итогов носит скорее комплиментарный, чем научный характер.

Поступила 29.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-092:612.6.051-07

В. В. Носиков, Ю. А. Серегин, Е. В. Титович, К. В. Савостьянов, Л. И. Зильберман, Д. А. Чистяков, Т. Л. Кураева, И. И. Дедов

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, СЦЕПЛЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1¹

Государственный научный центр РФ "ГосНИИгенетика" (дир. — член-корр РАН В. Г. Дебабов), Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Для картирования областей сцепления с сахарным диабетом (СД) типа 1 обследовали 2 группы семей русских жителей Москвы и Самары с конкордантными (33 семьи) и дискордантными (65 семей) парами сибсов. Для анализа сцепления с СД типа 1 гена *CTLA4*, кодирующего один из поверхностных антигенов Т-лимфоцитов и расположенного в локусе *IDDM12* (2q32.1-q33), использовали полиморфный микросателлит (АТ)n в 3'-нетранслируемой области этого гена и полиморфный мононуклеотидный полиморфизм в положении 49 экзона 1 (А49G). Для обоих полиморфных маркеров показано сильное сцепление с СД типа 1. Таким образом, можно сделать вывод о том, что данная область хромосомы 2, содержащая локус *IDDM12*, сильно сцеплена с СД типа 1 в русской популяции. При анализе сцепления нескольких групп полиморфных маркеров, расположенных в локусах *IDDM8* (6q25-q27), *IDDM9* (3q21-q25) и *IDDM10* (10p12.2), для некоторых из использованных маркеров показано сильное сцепление с СД типа 1, что позволяет сделать вывод о том, что данные локусы сцеплены с СД типа 1 в русской популяции. При комплексном анализе ассоциации и сцепления с СД типа 1 ряда полиморфных маркеров, расположенных в хромосомной области 11p13, с использованием групп случай/контроль и 2 групп семей обнаружен новый локус сцепления с СД типа 1, расположенный около гена каталазы (*CAT*), для которого предложено обозначение *IDDM16*.

Two groups of Russian families in Moscow and Samara with concordant (33 families) and discordant sibs pairs (65 families) were examined for mapping type 1 diabetes mellitus (DM1) coupling domains. Polymorphic microsatellite (AT)n in the 3'-nontranslated domain of gene *CTLA4*, coding for one of T lymphocyte surface antigens and situated in locus *IDDM12* (2q32.1-q33), and polymorphic mononucleotide polymorphism in exon 1 position 49 (A49G) were used for analysis of this gene coupling with DM1. Strong coupling with DM1 was shown for both polymorphic markers. We therefore conclude that this region of chromosome 2, containing locus *IDDM12*, is strongly coupled with DM1 and in the Russian population. Analysis of coupling of several groups of polymorphic markers located in locuses *IDDM8* (6q25-q27), *IDDM9* (3q21-q25), and *IDDM10* (10p12.2) showed strong coupling of some of the markers with DM1, which means that these locuses are coupled with DM1 and in the Russian population. Complex analysis of association and coupling of polymorphic markers located in 11p13 chromosomal region with DM1, using the accident/control groups and 2 groups of families, showed a new locus of coupling with DM1, located near the catalase gene (*CAT*), which is suggested to be denoted as *IDDM16*.

Сахарный диабет (СД) типа 1 — одно из наиболее серьезных эндокринных заболеваний человека. Для него характерно прогрессирующее разрушение β-клеток поджелудочной железы, ответственных за синтез инсулина в организме человека. СД типа 1 относится к полигенным, многофакторным заболеваниям. В отличие от моногенных синдромов, сочетающихся с различными нарушениями углеводного обмена, при аутоиммунном СД типа 1 причина заболевания лежит не в мутациях отдельных генов. Генетическая предрасположенность к СД типа 1 связана с наследованием определенных аллелей обычных "здоровых" генов. Иногда эти аллели, которые определяют предрасположенность к СД типа 1 и сцеплены с заболеванием, называют этиологическими мутациями или вариантами.

Большинство этиологических вариантов широко распространены в популяциях, но наличие у индивида какой-либо этиологической мутации само по себе не приводит к развитию СД типа 1. Только наличие определенной комбинации этиологических вариантов в генах, предрасполагающих к заболеванию, потенциально может приводить к физиологическим нарушениям, находящим свое вы-

ражение в развитии СД типа 1. Однако даже такая наследственная отягощенность сама по себе недостаточна для развития СД типа 1. У генетически предрасположенных индивидов СД типа 1 развивается только вследствие взаимодействия между не изученными до конца генетическими факторами и совсем не известными факторами внешней среды.

В настоящее время для выявления локусов, содержащих гены, предрасполагающие к СД типа 1, используется подход, основанный на анализе наследования аллелей полиморфных маркеров в ядерных семьях с двумя сибсами, больными СД типа 1 (семьи с конкордантными сибсами). Несмотря на трудности при подборе семей, несколько групп исследователей провели изучение сцепления большого числа полиморфных локусов генома человека с СД типа 1. Дополняющий подход основан на использовании полных семей с дискордантными сибсами.

В первой работе по полному геномному поиску, направленной на выявление локусов, предрасполагающих к развитию СД типа 1, использовали коллекцию из 96 ядерных семей (Великобритания) и панель из 290 высокополиморфных микросателлитных маркеров, более или менее равномерно расположенных на всех хромосомах человека. Это исследование позволило обнаружить в геноме человека 18 локусов возможной предрасположенности к СД типа 1 на разных хромосомах [5]. Парал-

¹ Данное исследование финансировалось Федеральной программой РФ "Сахарный диабет" и подпрограммой "Геном человека" Государственной научно-технической программы РФ

лельно был проведен еще один геномный поиск, при котором удалось найти область сцепления с СД типа 1 на хромосоме 11 [6].

Несколько позже с использованием большего количества семей было проведено еще 2 полных геномных поиска "второго поколения" [4, 9] и 1 частичный поиск [7], что позволило уточнить положение ряда ранее обнаруженных локусов и выявить дополнительные локусы сцепления с СД типа 1. Данные обо всех потенциальных локусах предрасположенности к СД типа 1 суммированы в табл. 1. Часть из потенциальных локусов сцепления с СД типа 1 была обнаружена только с использованием подхода ген-кандидат. К ним относятся локус IDDM18 (ген IL12B) и гены CD4 и NOS2.

Целью настоящего исследования было изучение сцепления с СД типа 1 ряда полиморфных маркеров, расположенных в локусах IDDM8, IDDM9, IDDM10 и IDDM12 с использованием семей с конкордантными и дискордантными парами сибсов из русской популяции. Эти локусы были выбраны потому, что именно для этих локусов было показано сильное сцепление с СД типа 1 в семьях из популяций Великобритании и США [4, 5, 9]. Кроме того, нами проведено изучение сцепления области хромосомы 11p13 рядом с геном каталазы (CAT) с СД типа 1, для которой ранее была показана ассоциация с СД типа 1 с использованием подхода, основанного на сравнении частот аллелей в группах здоровых индивидов и пациентов с СД типа 1 [2].

Материалы и методы

Пациенты. Обследовали 2 группы ядерных семей русских жителей Москвы и Самары с конкордантными (33 семьи) и дискордантными (65 семей) парами сибсов.

Выделение ДНК и идентификация аллелей полиморфных маркеров. Геномную ДНК выделяли из крови пациентов методом экстракции фенолом и хлороформом после инкубации образцов крови с протеиназой К в 0,1% растворе SDS [8]. Термостабильная ДНК-полимераза Taq получена от фирмы "Ферментас" (Вильнюс, Литва), протеиназа К — от фирмы "Merck" (Германия). Синтез использованных в работе олигонуклеотидных праймеров выполнен ЗАО "Синтол" (Москва).

Последовательности праймеров рассчитывали с использованием программы "Олиго" на основании известных нуклеотидных последовательностей. ДНК амплифицировали методом ПЦР на термоциклерах РНС-2 ("Technie", Великобритания) и "Терцик" (Россия) в 50 мкл реакционной смеси, содержащей буфер 1, 0,2 мМ каждого dNTP, по 10 пмоль каждого из праймеров, 100—200 нг геномной ДНК и 1,0 ед. ДНК-полимеразы Taq. Буфер 1 содержал 67 мМ трис-НСl (рН 8,8), 16,6 мМ сульфата аммония и 0,1% твин-20. Концентрация хлорида магния зависела от амплифицируемого локуса. В реакционную смесь вносили ДМСО в конечной концентрации 10%.

На начальной стадии ПЦР денатурировали ДНК при 94°C в течение 3 мин, на конечной — проводили синтез второй цепи при 72°C в течение 7 мин. В промежутке между данными стадиями

Таблица 1

Значения λ_c и MLS, полученные на европейских семьях из Великобритании, для локусов, определяющих генетическую предрасположенность к СД типа 1 [5, 9]

Локус	Ген-кандидат	Хромосомная локализация	λ_c	MLS
IDDM1	MHC	6q21,3	2,60	34
IDDM2	INS	11p15,5	1,29	2,8
IDDM3	—	15q26	—	2,5 ^a
IDDM4	LRP5	11q13	1,07	2,5
IDDM5	—	6q25	1,15	4,5 ^a
IDDM6	DCC	18q	1,10	3,2
IDDM7	—	2q31	1,13	1,5
IDDM8	—	6q27	1,17	3,4 ^a
IDDM9	—	3q21—25	1,26	2,4
IDDM10	—	10p11,2	1,56	4,7
IDDM11	—	14q24—q31	—	4,0 ^a
IDDM12	CTLA4	2q33	1,61	3,4 ^a
IDDM13	—	2q33	1,60	3,3 ^a
IDDM15	TNDM	6q21	1,34	4,2 ^a
IDDM17	AIRE1	21q22,3	—	—
IDDM18	IL12B	5q31—q33	—	—
DXS1068	—	Xp11,4—p21,1	—	—
GCK	GCK	7p	—	—
NOS2	NOS2	17q11,2	—	—
CD4	CD4	12p12-pter	—	—

Примечание. а — значения MLS получены другими группами исследователей [4, 6—7]. λ_c — уровень семейной ассоциации с СД типа 1 (degree of familial clustering of type 1 diabetes mellitus). Для европейских популяций суммарное значение λ_c для всех локусов, определяющих предрасположенность к СД типа 1, равно 15.

осуществляли 25—35 циклов ПЦР в зависимости от маркера и количества исходной ДНК по трехступенчатой программе, включающей в себя денатурацию ДНК (94°C/1 мин), отжиг праймеров в течение 1 мин и синтез второй цепи (72°C/1 мин).

Статистический анализ. Анализ наследования аллелей полиморфных маркеров в конкордантных и дискордантных семьях проводили с использованием объединенного теста TDT (Transmission Disequilibrium Test) [11] и S-TDT (Sib Transmission Disequilibrium Test) [12].

Результаты и их обсуждение

Для картирования областей сцепления с СД типа 1 обследовали 2 группы семей русских жителей Москвы и Самары, с конкордантными (33 семьи) и дискордантными (65 семей) парами сибсов. Анализ сцепления с СД типа 1 в русской популяции был проведен на 5 районах хромосом 2, 3, 6, 10 и 11.

При анализе сцепления области 2q33 с СД типа 1 использовали два полиморфных маркера. Один из них представляет собой микросателлит (AT)_n, который расположен в 3'-нетранслируемой области гена CTLA4 [10]. Другой полиморфный маркер расположен внутри кодирующей области гена CTLA4 и представляет собой мононуклеотидный полиморфизм в положении 49 экзона 1 (A49G), которому соответствует аминокислотный полиморфизм Thr17Ala, расположенный в лидерном пептиде антигена CTLA-4 [10]. В настоящее время ген

Таблица 2

Значения MLS и Z', полученные с использованием конкордантных и дискордантных семей и 2 полиморфных маркеров гена CTLA4, расположенного в локусе IDDM12 на хромосоме 2q33

Поли-морфный маркер	Тип полиморфизма	Число аллелей	Конкордантные семьи	Дискордантные семьи		
				MLS	χ^2	Z'
Ala17Thr (AT)n	SNP	2	4,11	15,68	4,07	< 0,0001
	STR	17	3,84	15,70	3,96	< 0,0001

CTLA4, кодирующий один из поверхностных антигенов цитотоксических Т-лимфоцитов, является одним из наиболее вероятных генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к СД типа 1.

Обследование как конкордантных, так и дискордантных семей позволило установить, что оба полиморфных маркера гена CTLA4 сцеплены с СД типа 1 в русской популяции (табл. 2). Величины MLS, рассчитанные с использованием конкордантных семей, достигают значений 4,11 в случае маркера Thr17Ala и 3,84 в случае полиморфного микросателлита, а величины Z', рассчитанные с использованием дискордантных семей, составляют 4,07 и 3,98 соответственно, что позволяет сделать вывод о том, что данная область хромосомы 2, содержащая локус IDDM12 и ген CTLA4, определяет предрасположенность к СД типа 1 и в русской популяции.

При анализе сцепления локуса IDDM9 с СД типа 1 использовали 2 полиморфных микросателлита D3S1769 и D3S4015. Данный локус расположен на хромосоме 3 (3q21-q25), и величины MLS и Z', рассчитанные с использованием обеих групп семей, приведены в табл. 3. Эти значения находятся в интервале 1,73-2,19, что позволяет сделать вывод о том, что оба маркера сцеплены с СД типа 1 в русской популяции.

При анализе сцепления с СД типа 1 локуса IDDM8, расположенного на хромосоме 6 (6q25-q27), использовали 2 полиморфных маркера: микросателлит D6S503 и мононуклеотидный полиморфизм C1183T в гене SOD2, который кодирует супероксиддисмутазу митохондрий, зависящую от ионов Mn²⁺. Полиморфизму C1183T соответствует аминокислотный полиморфизм: остатки аланина или валина в положении 9 сигнального пептида — Ala(-9)Val [3]. Величины MLS и Z', рассчитанные с использованием обеих групп семей для этих маркеров, приведены в табл. 4. Для 1 из 2 использованных маркеров (Ala(-9)Val) обнаружено сцепление с СД типа 1.

Таблица 3

Значения MLS и Z', полученные с использованием конкордантных и дискордантных семей и двух полиморфных маркеров, расположенных в локусе IDDM9 на хромосоме 3q21-25

Поли-морфный маркер	Тип полиморфизма	Число аллелей	Конкордантные семьи	Дискордантные семьи		
				MLS	χ^2	Z'
D3S1769	STR	7	1,73	4,36	2,06	0,02
D3S4015	STR	6	1,91	4,91	2,19	0,01

Таблица 4

Значения MLS и Z', полученные с использованием конкордантных и дискордантных семей и 3 полиморфных маркеров, расположенных в локусе IDDM8 на хромосоме 6q25-q27

Поли-морфный маркер	Тип полиморфизма	Число аллелей	Конкордантные семьи	Дискордантные семьи		
				MLS	χ^2	Z'
Ala(-9)Val	SNP	2	2,06	8,70	2,25	0,003
D6S503	STR	4	0,81	3,00	0,93	NS

Для анализа сцепления с СД типа 1 локуса IDDM10, расположенного на хромосоме 10 (10p12.2), использовали 4 полиморфных микросателлита, обозначения которых, а также величины MLS и Z', рассчитанные с использованием обеих групп семей для всех этих маркеров, приведены в табл. 5. Выявленное сцепление было показано для 2 полиморфных маркеров (D10S1243 и D10S2326), расположенных в данной области хромосомы 10.

Для проверки предположения о том, что ген CAT может быть ассоциирован с развитием диабетической нефропатии (ДН) при СД типа 1, нами были разработаны полиморфные микросателлиты D11S907 и D11S2008, расположенные рядом с этим геном [1, 2]. Однако при анализе ассоциации этих полиморфных микросателлитов с ДН при СД типа 1 с использованием групп случай/контроль мы обнаружили ассоциацию этих полиморфных маркеров не с ДН, а с собственно СД типа 1. В связи с этим нами был разработан полиморфный мононуклеотидный маркер C1167T, расположенный внутри кодирующей последовательности гена CAT, анализ ассоциации которого подтвердил, что данная область хромосомы 11 ассоциирована с СД типа 1 [2].

Для проверки полученных данных мы использовали полиморфные микросателлиты D11S2008, D11S1392 и D11S1977, расположенные рядом с геном CAT, и маркер C1167T внутри этого гена, а также коллекцию конкордантных и дискордантных семей (табл. 6). Анализ полученных данных показал, что из 4 использованных маркеров 3 полиморфных маркера выражено сцеплены с СД типа 1 в русской популяции (см. табл. 6). Наибольшие величины MLS и Z' получены в случае маркера D11S2008 и составляют 4,93 и 5,62 соответственно, что позволяет сделать вывод о сильном сцеплении данной области хромосомы 11p13, расположенной рядом с геном CAT, с СД типа 1 в русской популяции.

Таблица 5

Значения MLS и Z' полученные с использованием конкордантных и дискордантных семей и 4 полиморфных маркеров, расположенных в локусе IDDM10 на хромосоме 10p11.2

Поли-морфный маркер	Тип полиморфизма	Число аллелей	Конкордантные семьи	Дискордантные семьи		
				MLS	χ^2	Z'
D10S1243	STR	15	3,20	15,12	3,83	< 0,0001
D10S507	STR	6	1,06	2,44	1,49	NS
D10S2326	STR	12	1,62	5,40	2,07	0,02
D10S1426	STR	7	0,97	2,69	1,49	NS

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 полиморфизма	Число аллелей	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

лляции. 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. эндокринолог. — 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, эндемичности 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 опасность вызывают узловатые 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		анапластический		
	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.

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

По области отмечается значительное превышение уровня заболелаемости женщин по сравнению с показателями среди мужского населения. Так, в 1995 г. заболелаемость 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 заболелаемость 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 заболелаемости 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 заболелаемость за этот период составила 2,0 на 100 000 человек в год.

В качестве контроля изучена заболелаемость РЩЖ у жителей Чебаркульского района, не пострадавших от радиационных аварий. Заболелаемость 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 заболелаемости злокачественными опухолями в зоне длительного хронического воздействия малых доз ионизирующей радиации (стронций-90 и цезий-137) нами не выявлено.

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

Таблица 3

Заболелаемость 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 заболелаемость 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 радиойодиндуцированный 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 заболелением, а также для определения возможного влияния факторов риска на рост заболелаемости 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 заболеления РЩЖ в области в 1,3 раза выше, чем в среднем по России.

У жителей Челябинска заболелаемость 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 индустриальных 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., Вангель 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.

А-клеточные новообразования щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы)

Первые работы, связанные с выяснением роли наследственных факторов в развитии А-клеточного рака щитовидной железы, были посвящены описанию семей, в которых отмечалось накопление папиллярно-фолликулярного или папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) среди родственников 1-й степени родства [16]. Семейные варианты ПРЩЖ и фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) составляют 3—7% от всех случаев этих опухолей. В таких семьях выявляется 2—4 пораженных аналогичными опухолями родственников, а в некоторых — и до 8 пораженных родственников [5]. Клиническая картина и прогноз при семейных ПРЩЖ не отличаются от таковых для спорадических форм этого заболевания. Однако в популяционных исследованиях было показано, что в семьях, где уже выявлялось несколько случаев этих форм рака, риск его возникновения у родственников в 8,6 раза больше, чем в контрольной группе [9]. Этот риск увеличивается при заболевании раком щитовидной железы обоих родителей. Кроме того, участие наследственных факторов в развитии этих форм рака подтверждалось наблюдениями заболевания папиллярной аденокарциномой у монозиготных близнецов с последующим развитием у них двустороннего рака молочных желез. Молекулярный дефект, ответственный за развитие этих форм заболеваний, пока неизвестен, но ведется активный поиск генов-кандидатов. Недавно были опубликованы данные о локализации гена на коротком плече хромосомы 19 (19p13.2) [6], ответственного за развитие опухоли щитовидной железы, и гена на длинном плече хромосомы 14 (14q31), ответственного за развитие многоузлового зоба [12]. Кроме того, локализован ген на длинном плече хромосомы 1 (1q21), ассоциированный с семейной формой ПРЩЖ в сочетании с раком почки [14].

К наследственным вариантам относятся и так называемые синдромы "раковых семей", при которых наряду с опухолями молочных желез, кишечника, желудка, эндометрия и другими неоплазиями у нескольких членов одной семьи выявляется ПРЩЖ или ФРЩЖ. Наиболее известной является ассоциация А-клеточного рака щитовидной железы с семейным полипозом толстой кишки и такими его вариантами, как синдромы Гарднера, Туркота. Рак щитовидной железы при синдроме Гарднера (аденоматоз толстой кишки, кожные фибромы и эпидермоидные кисты) встречается с частотой 1—3% случаев. Чаще поражаются женщины молодого возраста — 20—30 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10 : 1). В большинстве случаев опухоль в сочетании с этими синдромами мультицентрична и в 2/3 случаев предшествует обнаружению кишечных полипов. Эти особенности указывают на целесообразность периодического исследования толстой кишки у больных молодого возраста, пораженных раком щитовидной железы, с целью выявления кишечного аденоматоза и, наоборот, у пациентов с семейным полипозом толстой кишки рекомендуется тщательное исследова-

ние щитовидной железы. У ряда пациентов с ПРЩЖ, ассоциированным с этими синдромами, обнаруживаются мутации в гене APC (adenomatous polyposis coli), локализованном в длинном плече хромосомы 5 (5q21), и ряде других генов [17].

Предрасположенность к возникновению синдрома Коудена, при котором имеется повышенный риск развития ПРЩЖ, обусловлена наследственной мутацией в гене PTEN, относящемся, как и ген APC, к онкосупрессорным генам.

Что же касается спорадического ПРЩЖ, то на сегодняшний день уже известно, что в основе возникновения этого заболевания лежат соматические мутации, затрагивающие ген RET, с последующим образованием химерных онкогенов, кодирующих цитозольные химерные белки [4]. Способность ткани щитовидной железы накапливать йод и родственные ему элементы лежит в основе повышения частоты хромосомных перестроек в клетках щитовидной железы и активации протоонкогена RET на фоне воздействия их радиоактивных изотопов. Этим и объясняется увеличение заболеваемости ПРЩЖ после Чернобыльской катастрофы.

С-клеточные новообразования щитовидной железы (медулярный рак щитовидной железы)

Наибольшая доля наследственных случаев (20—30%) наблюдается при медулярном раке щитовидной железы (МРЩЖ) [1, 2], который является результатом наследования мутаций в RET протоонкогене.

Впервые гистологические особенности МРЩЖ, в частности наличие амилоида в строме, описали J. Hazard и соавт. [10]. Они подчеркнули необходимость выделения этой формы опухоли из-за особенностей ее гистологического строения и клинического течения, занимающего промежуточное положение по прогнозу между высокодифференцированным и анапластическим раком щитовидной железы. Этими же авторами был введен термин "медулярный рак щитовидной железы". В 1963 г. P. Manning и соавт. [15] описали сочетание феохромоцитомы, МРЩЖ и гиперпаратиреоза. Вскоре была установлена генетическая природа этого синдрома. Впоследствии были описаны случаи другого наследственного синдрома, включающего в себя МРЩЖ, феохромоцитому, невриному слизистых оболочек, нейрофиброматоз, морфаноподобный фенотип [3]. В 1968 г. A. Steiner и соавт. [22] для обозначения этих опухолевых сочетаний предложили термин "синдром множественных эндокринных неоплазий" 2-го типа — МЭН-2 (МЭН-1, включающий в себя опухолевые поражения паращитовидных желез, гипофиза и гормонопродуцирующей части поджелудочной железы, был описан ранее). Впоследствии МЭН-2 был подразделен на МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2В (синдром Горлина).

МЭН-2 наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические особенности этого синдрома — выраженный фенотипический полиморфизм, который проявляется тремя типами заболевания: МЭН-2А, МЭН-2В и семейным МРЩЖ.

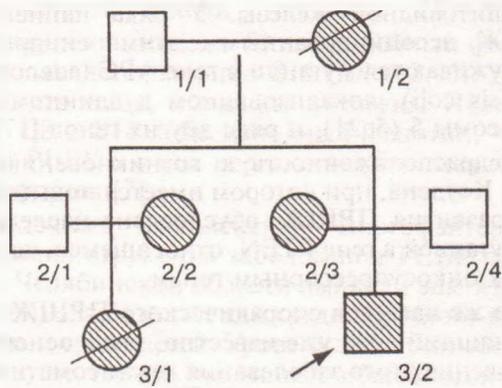


Рис. 1. Родословная семьи с МЭН-2. Пробанд (пациент) обозначен стрелкой. У членов семьи 2/3, 3/1, 3/2 выявлена мутация Cys 634 Arg в гетерозиготном состоянии (объяснения в тексте).

Для больных с МЭН-2А характерно наличие МРЩЖ, а также феохромоцитомы (50% пациентов) и гиперплазии паращитовидной железы (20–30% пациентов) [20]. При МЭН-2В наблюдаются те же симптомы, что и при МЭН-2А, но при этом синдроме отсутствует гиперплазия паращитовидной железы. Для больных с МЭН-2В характерны также морфаноподобное телосложение, невриномы слизистых оболочек и нейрофиброматоз [20]. Кроме того, семейный МРЩЖ может встречаться изолированно. МРЩЖ образуется из кальцитонинпродуцирующих парафолликулярных клеток (или С-клеток) щитовидной железы, которые составляют менее 1% всей клеточной массы этого органа, являются производными невральное гребня и имеют черты, характерные для АПУД-системы. С-клетки секретируют гормон кальцитонин, состоящий из 32 аминокислотных остатков [7] и имеющий несколько иммунореактивных форм. МРЩЖ составляет 4–20% от всех карцином данной локализации. Возраст пациентов варьирует от 13 до 83 лет, средний возраст составляет 44 ± 16 лет для пациентов со спорадической формой, 32 ± 11 лет для пораженных синдромом МЭН-2А и 25 ± 7 лет — для синдрома МЭН-2В [20].

Генетической основой заболеваний с синдромом МЭН-2 практически во всех изученных случаях являются наследуемые миссенс-мутации в протоонкогене RET [11]. Ген RET (RE-arranged during Transfection) локализован на длинном плече хромосомы 10 (10q11.2). Он включает в себя 21 экзон. Продуктами гена RET являются тирозинкиназы (ТК) рецепторного типа (полипептиды, состоящие из 1072–1114 аминокислот), которые участвуют в контроле пролиферации, миграции и(или) дифференцировке клеток невральное гребня [23].

В организме человека ген RET экспрессируется в нормальных и опухолевых тканях нейроэндокринного происхождения, включая парафолликулярные С-клетки и МРЩЖ, мозговой слой надпочечников и феохромоцитому, нейробластомы, периферические нервы и их опухоли.

Для большинства мутаций гена RET, выявляемых у пациентов с синдромами МЭН-2, отмечается кластеризация. Они локализованы в одной из двух областей RET-протоонкогена. Единственная то-

чечная мутация в кодоне 918 (экзон 16) обнаружена более чем в 95% семей с МЭН-2В [11]. Эта мутация (ATG→ACG) приводит к замене метионина на треонин в цитоплазматическом тирозинкиназном домене RET-белка. Миссенс-мутации в 1 из 5 цистеиновых кодонов — 609, 611, 618, 620 (экзон 10) или 634 (экзон 11) — в экстраклеточном домене ТК идентифицированы более чем в 95% семей с МЭН-2А и в 70–80% с семейным МРЩЖ [13].

У больных со спорадическими формами МРЩЖ также идентифицированы соматические мутации в гене RET, которые частично совпадают с мутациями при МЭН-2.

В настоящее время установлено, что ряд мутаций в протоонкогене RET, затрагивающих 1 из 5 цистеинов в цистеинобогатой области экстраклеточного домена ТК, приводят к конститутивной активации ТК в результате образования ковалентно связанных гомодимеров RET-белка [19].

МЭН-2В-мутация в кодоне 918 (тирозинкиназный домен) также приводит к конститутивной активации ТК, но без димеризации последней. Кроме того, эта мутация изменяет субстратную специфичность фермента [19], что приводит к автофосфорилированию тирозиновых остатков ТК по новым сайтам, а также к фосфорилированию некоторых новых клеточных белков.

При мутациях RET-онкогенов могут происходить трансформации фибробластов [19].

Итак, мутации, ассоциированные с МЭН-2-синдромами, превращают нормальный протоонкоген RET в доминантный трансформирующий онкоген, продукты которого обладают конститутивной тирозинкиназной активностью и повышенной способностью к фосфорилированию. В случае с мутацией, выявляемой при МЭН-2В, ТК проявляют измененную субстратную специфичность. Механизм злокачественной RET-трансформации С-клеток *in vivo* в настоящее время неизвестен.

Накопленный к настоящему времени материал по МЭН-2 позволяет установить связь между теми или иными мутациями, обнаруживаемыми у больных, и их фенотипом. Так, при обследовании самой большой выборки семей с МЭН-2, собранной Международным консорциумом по RET-мутациям (477 семей), была установлена тесная связь между присутствием одной из мутаций в кодоне 634 и наличием феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез [8]. В обследованной российской семье с МЭН-2А (мутация Cys 634 Arg) мы также обнаружили такую взаимосвязь: наличие феохромоцитомы было установлено для членов родословной 1/2, 2/2 и 2/3 (рис. 1).

Итоги анализа работ, посвященных генетике рака щитовидной железы, можно суммировать следующим образом. Результаты исследований в этой области свидетельствуют о несомненном наличии генетически обусловленных форм рака щитовидной железы, удельный вес которых в структуре онкопатологии этого органа зависит прежде всего от гистогенеза опухоли. Так, работы, посвященные А-клеточному раку, носят преимущественно описательный характер, представляя отдельные наблюдения семейных случаев этой патологии, а также попытки поиска биохимических и молекуляр-

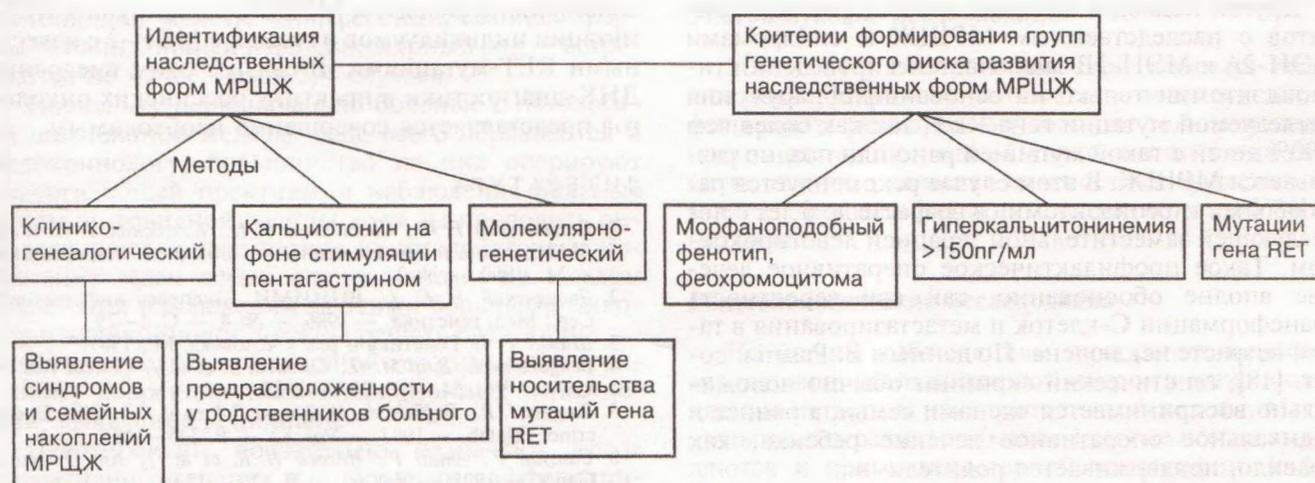


Рис. 2. Диагностика наследственных форм МРЩЖ и формирование групп риска.

ных маркеров. В то же время при С-клеточном раке щитовидной железы отмечаются генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм. На основе этих данных разработаны принципы медико-генетического консультирования, направленного на уточнение прогноза у потомства пораженных лиц, раннюю диагностику и профилактику заболевания.

В качестве способа идентификации наследственных форм рака щитовидной железы и формирования групп риска, подлежащих углубленному клиническому обследованию с целью выявления у них С-клеточной патологии щитовидной железы, нами предложена программа (рис. 2), основанная на генетической гетерогенности рака щитовидной железы, возникновение которого, исходя из двух-мутационной теории Кнудсона, определяется 1 из 3 возможных вариантов: 1) наследованием мутации в половых клетках, следствием чего является генетически детерминированная предрасположенность к медуллярному раку, проявляющаяся в виде С-клеточной гиперплазии с гиперкальцитонинемией (иногда скрытой), которая реализуется в рак в результате второй (соматической) мутации в клетках тканей щитовидной железы; 2) мутацией "de novo" в герминальных клетках одного из родителей. В этом случае фенотипические проявления аналогичны предыдущему варианту при отсутствии заболевания или предрасположенности к нему у родителей; 3) двумя соматическими мутациями "de novo", т. е. мутациями в С-клетках щитовидной железы, которые по наследству не передаются.

Наиболее важным с точки зрения формирования групп генетического риска является первый вариант, который можно выявить у пациента при определении уровня кальцитонина в сыворотке крови и выявлении мутации в гене RET. Чувствительность определения уровня кальцитонина (особенно после стимуляции пентагастрином) настолько велика, что некоторые исследователи рекомендуют производить операцию на щитовидной железе даже без явных клинических признаков заболевания, только на основании повышения базального или стимулированного уровня гормона в сыворотке крови при положительном семейном анам-

незе. При анализе 14 работ, посвященных этому пока спорному вопросу, получены следующие данные: тиреоидэктомия была произведена у 80 лиц из семей МРЩЖ. Показания к операции определялись наличием гиперкальцитонинемии (в ряде случаев после стимуляции). После- и дооперационное гистологическое исследование позволило в 61 случае обнаружить микроочаги МРЩЖ, не выявляемые клиническими или иными методами обследования; у 18 пациентов диагностирована С-клеточная гиперплазия и только в 1 случае патологических изменений не найдено [1, 2].

В настоящее время при наличии повышенного уровня кальцитонина и обнаружении мутации гена RET рекомендуется проводить целенаправленное обследование всех родственников 1-й степени родства для выявления лиц — носителей патологического гена (анализ проводится с согласия обследуемого). В подобной ситуации рак необходимо рассматривать как менделирующий признак, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, и риск для потомства больных составляет приблизительно 50% с учетом высокой пенетрантности. Для sibсов пациентов и sibсов родителей сохраняется такая же вероятность заболеть, поэтому их необходимо включать в группу повышенного риска с постоянным диспансерным наблюдением и обязательным определением уровня кальцитонина после стимуляции пентагастрином и выявлением мутаций гена RET.

При выявлении мутации в гене RET в дальнейшем рекомендуется ежегодное проведение теста с пентагастрином начиная с 5—6-летнего возраста. При высоком содержании кальцитонина рекомендуют тотальную тиреоидэктомию в возрасте 10—13 лет. Примерно у 50% детей в этом возрасте обнаруживаются микроскопические очаги МРЩЖ. Использование такого подхода позволяет говорить о 90% излечении детей [21]. Такое неполное излечение многими авторами объясняется, с одной стороны, наличием невыявленных метастазов в шейных лимфатических узлах, с другой — неполным удалением щитовидной железы и части С-клеток, которые и являются источником рецидива МРЩЖ.

Другой подход к лечению и наблюдению пациентов с наследственным МРЩЖ и синдромами МЭН-2А и МЭН-2В заключается в проведении тиреоидэктомии только на основании обнаружения наследуемой мутации гена RET, так как более чем у 90% детей с такой мутацией рано или поздно развивается МРЩЖ. В этом случае рекомендуется радикальная тиреоидэктомия в возрасте до 6 лет с последующей заместительной терапией левотироксином. Такое профилактическое оперативное лечение вполне обоснованно, так как вероятность трансформации С-клеток и метастазирования в таком возрасте исключена. По данным В. Pasini и соавт. [18], генетический скрининг обычно положительно воспринимается членами семьи, а раннее и радикальное оперативное лечение ребенка, как правило, поддерживается родителями.

Иллюстрацией сказанного может служить родословная семьи, наблюдаемой нами в Российском онкологическом научном центре (см. рис. 1). У пациента (3/2) клинически установленный диагноз МЭН-2А подтвержден молекулярными исследованиями: в ходе анализа экзона 11 гена RET нами обнаружена известная и наиболее частая при МЭН-2А мутация TGC→CGC в кодоне 634 в гетерозиготном состоянии. Выявленная мутация приводит к замещению цистеинового аминокислотного остатка в цистеинобогатом экстраклеточном тирозинкиназном домене RET на аргинин. Аналогичная мутация была идентифицирована у матери (2/3) и двоюродной сестры пациента (3/1). Пациенту (как и его 9-летней двоюродной сестре) произведена профилактическая тиреоидэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала пробанда обнаружено 4 фокуса МРЩЖ.

Таким образом, идентификация RET-мутаций у членов семей с МЭН-2 позволяет провести раннюю (доклиническую) диагностику заболевания, т. е. выявить потенциальных больных до появления у них клинических или биохимических признаков развития медуллярного рака и тем самым снизить риск развития потенциально летальной болезни. Следует подчеркнуть, что ранняя молекулярная диагностика МЭН-2 является высокочувствительной и точной: до сих пор не было ни одного

сообщения о развитии МРЩЖ у не несущих RET-мутации индивидуумов из семей с МЭН-2 с известными RET-мутациями. В связи с этим внедрение ДНК-диагностики в практику российских онкологов представляется совершенно необходимым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарькавцева Р. Ф., Сотникова Е. Н., Казубская Т. П. и др. // Медицина и здравоохранение: Обзорная информация — М., 1990. — № 2.
2. Лиснянский И. Е. // ВНИИМИ. Экспресс-информация. Сер.: Мед. генетика. — 1986. — № 4. — С. 1—29.
3. Шимке Р. Н. Генетика и рак у человека. М., 1981.
4. Bongarzone I., Butti M. G., Coronelli S. et al. // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 2979—2985.
5. Burgess J. R., Duffield A., Wilkinson S. J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 345—348.
6. Canzian F., Amati P., Harach H. R. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 63. — P. 1743—1748.
7. Deftos L. J. // S. Karger. Basel, 1983.
8. Eng C., Clayton D., Schuffenecker I. et al. // J. A. M. A. — 1996. — Vol. 276. — P. 1575—1579.
9. Goldgar D. E., Easton D. F., Cannon Albright L. A., Skolnick M. H. // J. Natl. Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1600—1608.
10. Hazard J. D., Hawk W. A., Crile G. J. // J. Clin. Endocrinol. — 1959. — Vol. 19, N 4. — P. 152—161.
11. Hofstra R. M. W., Landsvater R. M., Ceccherini I. et al. // Nature. — 1994. — Vol. 367. — P. 375—376.
12. Lesueur F., Stark M., Tocco T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2157—2162.
13. Lips C. J. M., Landsvater R. M., Hoppener J. W. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 828—835.
14. Malchoff C. D., Sarfarazi M., Tendler B. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1758—1764.
15. Manning P. C., Nohar G. D., Dlack B. M. et al. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268, N 12. — P. 68—72.
16. Nemej J., Soumar J., Zamrazil V. et al. // Oncology. — 1975. — Vol. 32, N 3—4. — P. 151—157.
17. Nishisho I., Nakamura Y., Miyoshi Y. et al. // Science. — 1991. — Vol. 53. — P. 665—669.
18. Pasini B., Hofstra R. M. W., Yin L. et al. // Oncogene. — 1995. — Vol. 11. — P. 1737—1743.
19. Saad M. V., Ordonez N. G., Rashid R. K. et al. // Medicine. — 1984. — Vol. 63, N 6. — P. 319—342.
20. Santoro M., Carlomagno F., Romano A. et al. // Science. — 1995. — Vol. 267. — P. 381—383.
21. Schimke R. // Ann. Rev. Med. — 1984. — Vol. 35. — P. 25—31.
22. Steiner A. L., Goodman A. D., Powers S. R. // Medicine. — 1968. — Vol. 47, N 5. — P. 371—409.
23. Takahashi M., Buma Y., Iwamoto T. et al. // Oncogene. — 1988. — Vol. 3. — P. 571—578.

Поступила 17.09.01

© И. И. ГАРБУЗОВ, 2002

УДК 616.441-006.6-07

П. И. Гарбузов

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ

Медицинский радиологический научный центр (дир. — акад. А. Ф. Цыб) РАМН, Обнинск

Рак щитовидной железы — наиболее частая злокачественная опухоль эндокринных желез. Согласно официальной статистике, ежегодно в России регистрируется около 6 тыс. случаев рака щитовидной железы. Грубый показатель заболеваемости — 4,0 на 100 000 населения. Удельный вес в структуре онкологических заболеваний составляет 1,38%. У

13% пациентов при установлении диагноза выявляются отдаленные метастазы. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы характеризуется выраженным положительным трендом. За 1989—1997 гг. прирост этого показателя составил 53,8%. Женщины составили 85% всех больных с выявленными опухолями

щитовидной железы. Дифференцированные формы — папиллярный и фолликулярный рак — встречаются не менее, чем в 3/4 случаев.

Поскольку первоначально больные с патологией щитовидной железы чаще всего обращаются к эндокринологу, большинство из них оперируют хирурги общей практики, а наблюдение больных раком щитовидной железы должны проводить онкологи, необходимо четкое взаимодействие и понимание задач всеми специалистами на каждом этапе. При наблюдении за этими больными онколог и эндокринолог должны решать следующие задачи: контроль супрессивной терапии левотироксина; коррекция послеоперационных осложнений; выявление рецидивов.

Левотироксин обязательно назначают после оперативного лечения всем больным дифференцированным раком щитовидной железы в супрессивных дозах при отсутствии абсолютных противопоказаний. Средняя суточная доза для взрослых 2,5—3 мкг/кг обеспечивает снижение уровня ТТГ в сыворотке до 0,1 мМЕ/л. Определение уровня ТТГ с помощью чувствительных методов позволяет контролировать поддержание супрессии ТТГ. Клиническое обследование, оценка регулярности приема левотироксина, определение уровня тироксина в крови необходимы для выявления тиреотоксикоза. Контроль уровня ТТГ целесообразно проводить через 2 мес после радиоiodтерапии или изменения дозировки левотироксина. При этом уровень ТТГ должен поддерживаться на уровне не выше 0,1 мМЕ/л, уровень T_3 не должен быть выше нормы, а уровень T_4 может быть несколько повышен.

Среди послеоперационных осложнений гипопаратиреоз создает наибольшие проблемы в процессе наблюдения за больным. Для адекватной коррекции уровня кальция необходимо учитывать все факторы, влияющие на его обмен.

Рецидивы и метастазы рака щитовидной железы можно заподозрить и выявить при клиническом обследовании, УЗИ, рентгенографии и компьютерной томографии, изотопных исследованиях, определении уровня сывороточного тиреоглобулина (ТГ).

Клиническое обследование

Рецидивы опухоли довольно часто выявляются при пальпации шеи. Клиническое обследование затруднено после дистанционной лучевой терапии и повторных оперативных вмешательств. В подозрительных случаях показаны УЗИ с пункционной биопсией и компьютерная томография.

Клинические симптомы метастазов в легких — боль в грудной клетке и одышка — встречаются редко, в то время как клинические симптомы поражения костей — боль, припухлость или переломы — присутствуют у 80—85% больных с метастазами в кости.

Отдаленные метастазы, по нашим наблюдениям, наиболее часто встречались в легких (55%) и костях (17%). Реже встречаются другие локализации отдаленных метастазов (отдаленные лимфатические узлы, внутренние органы, мозг, подкожная жировая клетчатка).

Ультразвуковое исследование

УЗИ с пункционной биопсией занимает ведущее место, широко используется и позволяет верифицировать рецидивы опухоли, не только поверхностно расположенные. Однако, несмотря на развитие техники, качество диагностики существенно зависит от квалификации специалиста по УЗИ и цитолога.

Рентгенологические исследования

По нашим наблюдениям, при рентгенографии легких чаще всего выявляют макро- и микронодулярные метастазы рака щитовидной железы. Метастазы малых размеров (менее 1 см) не всегда выявляются и при компьютерной томографии. У 1/4 больных метастазы в легких выявляются только при сканировании всего тела с йодом-131.

Метастазы в кости рака щитовидной железы наиболее часто диагностируются при рентгенографии (в 81,5% случаев) и встречаются в позвоночнике (26%), костях таза (22,5%), ребрах (22%).

Изотопные исследования

Сканирование всего тела с йодом-131 позволяет выявить рецидивы и метастазы дифференцированного рака щитовидной железы на ранней стадии. Абляция радиоактивным йодом остатков щитовидной железы после ее удаления повышает чувствительность сканирования всего тела и определения уровня ТГ. Перед сканированием всего тела с йодом-131 очень важны стимуляция ТТГ и исключение в течение 1 мес лекарств и пищевых продуктов, содержащих йод, бром, литий. Для эндогенной стимуляции ТТГ пациенты прекращают прием T_4 за 4 нед и T_3 за 2 нед до исследования. За рубежом в последние годы для стимуляции ТТГ используют рекомбинантный человеческий ТТГ (тироген) на фоне продолжающегося приема тиреоидных гормонов, что улучшает качество жизни пациентов в процессе обследования и наблюдения.

После введения радиоактивного йода в диагностической активности 5—10 мКи сканирование всего тела проводят обычно через 24 ч, однако для обнаружения метастазов с низким накоплением при высоком физиологическом накоплении в слюнных железах, желудке, кишечнике, молочных железах и мочевом пузыре требуется исследование через 48—72 ч.

Сканирование всего тела повторяют ежегодно в течение 2—3 лет после первичного лечения. После этого наблюдение за больными с неопределяемым уровнем ТГ проводят 1 раз в год на фоне приема левотироксина с клиническим обследованием и определением уровней св T_4 , ТТГ и ТГ.

В последние годы довольно успешно используется сканирование с ^{99m}Tc -МИБИ для выявления рецидивов рака щитовидной железы в мягких тканях. По данным D. Rubello [5], это исследование более чувствительное, чем компьютерная или магнитно-резонансная томография для выявления метастазов в лимфатических узлах шеи (93 и 43% соответственно) и средостения (100% против 58%)

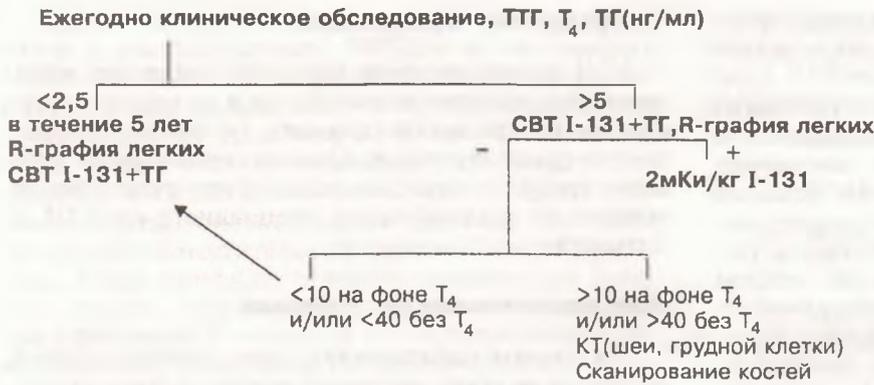


Рис. 1. Наблюдение за больными без щитовидной железы [6]. Здесь и на рис. 2: СВТ I-131 — скintiграфия всего тела с йодом-131

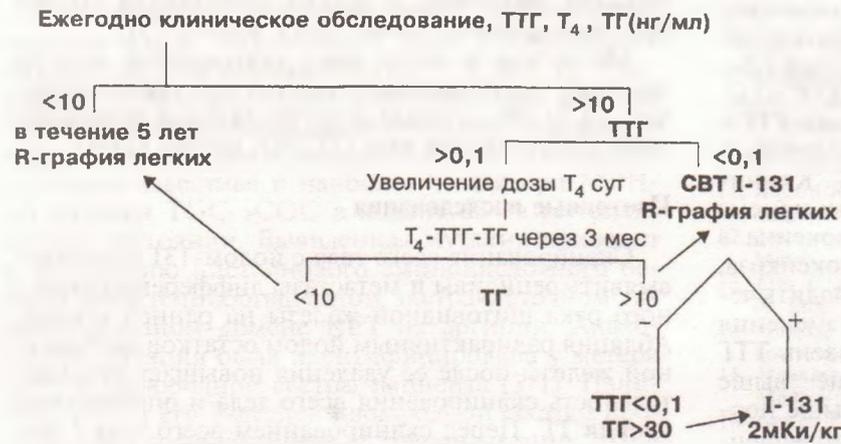


Рис. 2. Наблюдение за больными с неполностью удаленной щитовидной железой [6].

после оперативного лечения. В сочетании с УЗИ сканирование с ⁹⁹Tc-МИБИ предлагается в качестве диагностической процедуры первой линии при наблюдении за больными дифференцированным раком щитовидной железы с высоким уровнем ТГ и негативными результатами сканирования с йодом-131; полезного сочетания при наблюдении за больными с остатками щитовидной железы после нерадикальных операций; метода раннего обнаружения метастазов в лимфатических узлах у больных с высоким риском рецидива дифференцированного рака щитовидной железы при неопределяемом уровне ТГ на фоне супрессивной терапии.

Сканирование костей с ⁹⁹Tc-пертехнетатом позволяет выявить метастазы до их рентгенологического обнаружения и рекомендуется проводить больным с фолликулярным раком щитовидной железы.

Определение уровня сывороточного тиреоглобулина

Известно, что дифференцированные карциномы щитовидной железы эпителиального происхождения обычно продуцируют тиреоидные гормоны и тиреоглобулин (ТГ). Сывороточный ТГ — маркер дифференцированных форм рака щитовидной железы. Повышение уровня ТГ указывает на рецидив. При фолликулярных карциномах

уровень ТГ в этих случаях выше, чем при папиллярных. Недифференцированные карциномы редко продуцируют ТГ. После успешного лечения, включающего в себя удаление и абляцию остаточной ткани щитовидной железы радиоактивным йодом, уровень ТГ должен быть неопределяемым. Эндогенные антитела к ТГ искажают результаты определения истинного уровня ТГ. Эти антитела определяются у 15% больных дифференцированным раком щитовидной железы.

Со времени внедрения в клиническую практику рутинного определения уровня ТГ (70-е годы) разработана стратегия наблюдения за больными, у которых в сыворотке крови не определяются антитела к ТГ. В процессе лечения левотироксинном уровень ТГ принимается во внимание только тогда, когда уровень ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л. Если уровень ТТГ выше 0,1 мМЕ/л, суточную дозу левотироксина повышают на 25 мкг и повторяют определение уровня ТТГ и ТГ через 3 мес. На фоне приема левотироксина встречаются (до 10% случаев) ложноотрицательные результаты определения ТГ, т. е. низкий и неопределяемый уровень ТГ полностью не исключает рецидив. Поэтому скintiграфия всего тела и рентгенография органов грудной клетки должны проводиться каждые 5 лет.

Больным без щитовидной железы (рис 1), у которых определяется сывороточный ТГ на фоне лечения левотироксинном, проводят скintiграфию всего тела и рентгенографию органов грудной клетки и уровень ТГ исследуют снова после отмены тиреоидных гормонов. Стимуляция ТТГ повышает чувствительность определения ТГ. В таких ситуациях не отмечено ложноотрицательных результатов.

Больным с остатками щитовидной железы (рис. 2), у которых уровень ТГ выше 30 нг/мл на фоне приема тироксина, проводится сканирование всего тела на 5-й день после введения 1—2 мКи/кг массы тела радиоактивного йода. Больные с остатками щитовидной железы, у которых уровень ТГ определяется, не меньше чем 10 нг/мл, наблюдаются так же, как больные с неопределяемым уровнем ТГ.

Таким образом, наблюдение за больными раком щитовидной железы должно проводиться пожизненно. Рецидивы заболевания наиболее часто диагностируются в первые годы наблюдения, однако встречаются и спустя десятилетия полной ремиссии. Выявить рецидивы на ранней стадии позволяют 2 метода: определение уровня сывороточного ТГ и сканирование всего тела с йодом-131.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Ременник Л. В. и др // Рос. онкол. журн. — 1999. — № 4. С. 4—18.
2. Feldt-Rasmussen U. // Thyroid Intern. — 1996. — № 1.
3. Mazzaferrri E. L., Jhiang S. M. // Am. J. Med. — 1994. — Vol. 97. — P. 418—428.
4. Mazzaferrri E. L., Kloos R. T. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 9. — P. 767—778.
5. Rubello D., Mazzarotto R., Casara D. // Eur. J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 27, N 4. — P. 431—440.
6. Schiumberger M., Travaglini J. P., Fragu P. et al. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 343—350.

Поступила 16.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64-08

М. Б. Анциферов, М. Ю. Дробижев, Е. В. Суркова, Т. А. Захарчук, О. Г. Мельникова, В. В. Щеблецов

ЛОКУС КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ОБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА СУБЪЕКТИВНОГО ОТНОШЕНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН.
Научный центр психического здоровья (дир. — акад. РАМН А. С. Тиганов) РАМН, Москва

Достижение и длительное поддержание компенсации при сахарном диабете невозможно без активного участия больного в лечебном процессе. Позиция пациента в отношении лечения характеризуется его локусом контроля (ЛК). Целью исследования было изучение вариантов ЛК у больных сахарным диабетом с использованием специального опросника. Обследован 31 пациент с сахарным диабетом типов 1 и 2: средний возраст $53,9 \pm 2,2$ года; средняя продолжительность заболевания $6,3 \pm 1,3$ года; средний уровень HbA_{1c} $8,4 \pm 2,2\%$. Результаты свидетельствуют о наличии у больных сахарным диабетом 4 вариантов ЛК, определяющих позицию пациента по отношению к лечебному процессу: "фаталистического", "врачебного", "самостоятельного" и "самообвиняющего". Предложен метод их определения, использование которого способствует оптимизации терапевтических отношений врача и пациента.

Achievement and long-term maintenance of compensation in diabetes mellitus is impossible without active involvement of the patient in the treatment process. Patient's attitude to treatment is determined by his/her locus of control (LC). We studied LC variants in diabetics using a special questionnaire. Thirty-one patients with types 1 and 2 diabetes mellitus were examined (mean age 53.9 ± 2.2 years, mean disease duration 6.3 ± 1.3 years, mean HbA_{1c} level $8.4 \pm 2.2\%$). The results showed 4 variants of LC in diabetics, which determine their attitude to treatment: fatalistic, medical, independent, and self-accusing. A method for identification of these variants is proposed, which will promote optimization of the doctor-patient relations.

Современные принципы терапии сахарного диабета (СД), базирующиеся на результатах широкомасштабных исследований последних лет (DCCT, 1993, UKPDS, 1998), сводятся прежде всего к достижению и поддержанию компенсации углеводного обмена. Реализовать эту цель невозможно без привлечения больного к активному участию в процессе контроля и лечения своего заболевания. При этом следование терапевтическому режиму при диабете является, пожалуй, одной из самых трудновыполнимых задач в рамках медицины хронических заболеваний. Контрольные и лечебные мероприятия, достаточно сложные технически (инсулинотерапия, самоконтроль гликемии), проводятся больным на протяжении всей жизни, на повседневной основе; они существенно затрагивают образ жизни (диета, физическая активность) и, более того, чреваты осложнениями (гипогликемии при сахаропонижающей терапии). В то же время, чем более осознанно и продуктивно больной участвует в лечении, тем выше эффективность последнего в отношении компенсации обмена веществ, профилактики осложнений, качества жизни.

Соответственно на первый план выдвигается задача выявления особенностей отношения больного к лечению. В качестве одной из основополагающих характеристик такого отношения высту-

пает так называемый локус контроля в болезни (ЛКБ)¹.

Считается, что эта психологическая особенность определяет различные типы отношения к терапии заболевания.

Для выявления ЛКБ у больных СД применяют различные методики [5], некоторые из них, например профиль терапии диабета, включающий в себя 234 вопроса [10], довольно сложно использовать в клинической практике. Вместе с тем в нашей стране имеется более доступная методика — опросник ЛКБ, разработанный И. А. Бевз [1] и А. В. Добровольским [2] и включающий в себя всего 18 вопросов, отражающих наиболее частые высказывания больных о причинах возникновения болезней и собственной роли в процессе выздоровления. Этот опросник (приложение 1) продемонстрировал свою валидность на пациентах, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [1, 2].

¹Классические работы, посвященные локусу контроля, принадлежат Rotter (1979) [Rotter J. B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. Psychol Monogr. 80, 1 (609) 1979]. Им же разработана первая психометрическая шкала для определения локализации контроля. Локусом контроля называют психологический конструкт, определяющий интерпретации любых значимых событий (см. раздел "Результаты и их обсуждение").

Таблица 1

Четырехфакторное решение, принятое для интерпретации данных факторного анализа результатов тестирования больных опросником ЛКБ

Название фактора (доля общей дисперсии, объясняемая фактором)	Факторные нагрузки
Фаталистический ЛКБ (14%)	
10. Здоровая наследственность играет главную роль в выздоровлении	0,87
13. Возникновение болезни больше зависит от внешних обстоятельств, чем от самого человека	0,71
9. Если на роду написано выздороветь, то выздоровеешь	0,61
14. Излечение зависит в первую очередь от самого человека, поэтому не следует полностью рассчитывать на врачей	-0,67
Самообвиняющий ЛКБ (19%)	
1. Скорее всего, именно мой образ жизни явился причиной моих болезней	0,89
7. В болезнях, которые меня беспокоят, чаще всего виноват я сам	0,85
12. Мои действия привели к тому, что я заболел	0,80
3. Если ведешь здоровый образ жизни, то вряд ли заболел	0,63
Врачебный ЛКБ (18%)	
6. Врачи лучше знают, как лечить, и поэтому следует довериться их мнению, а не пытаться самому разобраться в болезни	0,86
2. Не стоит вникать в тонкости лечения, достаточно точно выполнять рекомендации врача	0,76
5. Выздоровление происходит с течением времени, само по себе — "время лечит"	0,71
8. Я думаю, что законы течения болезни неподвластны человеку	0,64
Самостоятельный ЛКБ (14%)	
11. Выздоровление во многом зависит от того, насколько сам человек следит за процессом лечения	0,84
16. Если не прикладывать личных усилий, то трудно выздороветь	0,72
17. Я считаю, что воля к выздоровлению способна делать чудеса	0,67
4. От меня самого зависит результат выздоровления	0,60

Представлялось актуальным изучить структуру ЛКБ и возможности применения опросника у больных СД.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с верифицированным диагнозом СД в возрасте от 18 до 65 лет, обращавшихся за консультативной помощью к диabetологу в ЭНЦ РАМН в течение августа—октября 2001 г. Из исследования исключали лиц с сопутствующей тяжелой психической (органические, включая симптоматические, психические расстройства, психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ, шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства)¹ и соматической патологией (за исключением патогенетически связанных с СД артериальной гипертензии, ИБС и т. д.).

Для психометрической оценки ЛКБ использовали опросник ЛКБ (см. приложение 1). Предла-

гаемые инструкцией варианты ответов кодировались следующим образом: 1 — "полностью не согласен", 2 — "не согласен", 3 — "скорее не согласен", 4 — "скорее согласен", 5 — "согласен", 6 — "полностью согласен".

На первом этапе статистической обработки данных для выявления основных вариантов ЛКБ использовали факторный анализ, который осуществляли с помощью программы Statistica for Windows (StatSoft Inc. 1995), методом главных компонент с последующим Varimax-вращением.

На втором этапе для проверки возможности использовать выявленные факторы в качестве шкал проводили корреляционный анализ тесноты связей между факторными значениями и суммой "сырых" баллов вопросов (вошедших в соответствующий фактор). Такой анализ осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции *R* Спирмена. В качестве значимых для интерпретации принимали абсолютные значения коэффициента *R*, превышающие 0,3 при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

С учетом критериев исключения в исследование был включен 31 больной (24 женщины, 7 мужчин, средний возраст $53,9 \pm 2,2$ года): 28 из них с СД типа 2, 3 — с СД типа 1. Продолжительность заболевания варьировала от 6 мес до 19 лет (в среднем $6,3 \pm 1,3$ года), средний уровень $Hb A_{1c}$ составил $8,4 \pm 2,2\%$ (норма до 6%). Сопутствующая соматическая патология была представлена ИБС (9 случаев), артериальной гипертензией (16), хроническим пиелонефритом (4), хроническим аутоиммунным тиреоидитом (2), многоузловым зобом (3), эндометриозом (2), миомой матки (1), хроническим калькулезным холециститом (2), глаукомой (2).

Для интерпретации данных факторного анализа результатов применения опросника ЛКБ в качестве наиболее адекватного принято 4-факторное решение, объясняющее достаточную величину (65%) общей дисперсии (табл. 1).

Содержание вопросов, вошедших в 1-й фактор с положительными факторными нагрузками, является отражением мнения о случайности исхода болезни, возникновение которой представляется связанным с наследственными факторами, судьбой, и потому не зависит от больного. Соответственно отрицается (отрицательные факторные нагрузки) и необходимость личного участия в лечебном процессе. По результатам интерпретации этому фактору нами дано название "фаталистический ЛКБ".

Содержание утверждений, вошедших во 2-й фактор, свидетельствует о стремлении пациента обвинять себя в возникновении соматического страдания. При этом возможность улучшения собственного состояния вообще не рассматривается. По результатам интерпретации фактору присвоено название "самообвиняющий ЛКБ".

Содержание утверждений, вошедших в 3-й фактор, является отражением позиции, предусматривающей полное перекалывание ответственности за лечебный процесс на врачей, действия которых с течением времени, возможно, приведут к положительному результату. При этом характерен отказ от

¹Осмотр осуществляли совместно с психиатром, одним из авторов статьи — Т. А. Захарчук.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа факторных значений и сумм баллов по соответствующим вопросам (выделены значимые корреляционные связи)

Коррелирующие показатели		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена R	p
факторные значения фактора	сумма баллов по вопросам		
Фаталистический ЛКБ	9, 10, 13, 14*	0,974	0,000
Фаталистический ЛКБ	1, 3, 7, 12	0,034	0,874
Фаталистический ЛКБ	2, 5, 6, 8	0,109	0,612
Фаталистический ЛКБ	4, 11, 16, 17	-0,055	0,795
Самообвиняющий ЛКБ	9, 10, 13, 14	0,023	0,912
Самообвиняющий ЛКБ	1, 3, 7, 12	0,955	0,000
Самообвиняющий ЛКБ	2, 5, 6, 8	-0,039	0,856
Самообвиняющий ЛКБ	4, 11, 16, 17	0,165	0,431
Врачебный ЛКБ	9, 10, 13, 14	0,173	0,407
Врачебный ЛКБ	1, 3, 7, 12	-0,069	0,748
Врачебный ЛКБ	2, 5, 6, 8	0,984	0,000
Врачебный ЛКБ	4, 11, 16, 17	-0,064	0,762
Самостоятельный ЛКБ	9, 10, 13, 14	-0,010	0,960
Самостоятельный ЛКБ	1, 3, 7, 12	-0,112	0,602
Самостоятельный ЛКБ	2, 5, 6, 8	0,056	0,794
Самостоятельный ЛКБ	4, 11, 16, 17	0,920	0,000

*Последний вопрос суммируется с отрицательным знаком.

самостоятельного участия в процессе лечения. По результатам интерпретации фактору присвоено название "врачебный" ЛКБ.

Содержание утверждений, вошедших в 4-й фактор, отражает установку пациента прежде всего на собственное участие в процессе лечения и самостоятельное совладание с болезнью. При этом, однако, возможно пренебрежительное отношение к помощи со стороны, включая и врачебную. По результатам интерпретации фактору присвоено название "самостоятельный ЛКБ"

Данные корреляционного анализа (с помощью рангового коэффициента корреляции R Спирмена) тесноты связей между выраженностью индивидуальных для каждого больного факторных значений и суммы "сырых" баллов по вопросам, вошедшим в соответствующий фактор, свидетельствует о возможности использовать такие совокупности утверждений в качестве самостоятельных шкал, вполне пригодных для выявления варианта ЛКБ у любого пациента с СД (табл. 2). Действительно, рассматриваемые суммы коррелируют лишь с факторными значениями по соответствующему фактору, причем в этих случаях значения R велики ($> 0,90$) и высокостепенны ($p < 0,001$).

Таким образом, отношение пациента к лечебному процессу можно довольно точно оценить с помощью 4 шкал, просуммировав ответы больных на соответствующие вопросы (приложение 2). Авторы предлагают следующие названия для этих шкал: шкала фатализма, шкала самообвинения, шкала перекалывания ответственности, шкала самостоятельности. Чем больше баллов набрал тестируемый по той или иной шкале, тем более вероятно, что у него преобладает именно этот взгляд на лечение. Если же баллов набрано очень мало, то данное отношение к лечебному процессу у пациента скорее всего отсутствует.

В приложении 3 приведены результаты тестирования изученной выборки в виде распределения сумм баллов по квартилям. Такое распределение позволяет приблизительно определить результаты теста любого пациента как норму (сумма баллов в пределах 2 средних квартилей) либо отклонение от последней в ту или иную сторону (сумма баллов в пределах нижнего или верхнего квартиля).

В литературе, посвященной изучению ЛКБ при СД, выделяют 2 полярных типа отношения к терапии заболевания. При 1-м из них, свойственном экстеральному (внешнему) ЛКБ, сама возможность эффективного лечения отрицается или ответственность за лечебный процесс полностью перекладывается на других лиц (чаще всего врачей). При 2-м, характерном для интернального (личного) ЛКБ, процесс излечения рассматривается как результат своей собственной деятельности. Экстернальный ЛКБ ассоциируется у больных СД с различными вариантами нарушения контрольного и терапевтического режима [7], худшей компенсацией диабета [6, 9]. Напротив, интернальный ЛКБ связан со стремлением пациента приблизить массу тела [3] и метаболические показатели к идеальным величинам [8].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о наличии у больных СД по крайней мере 4 основных типов отношения к лечению, причем такие данные совпадают с содержащимися в ряде публикаций указаниями на существование у пациентов с другими соматическими заболеваниями 4 независимых друг от друга вариантов ЛКБ [7]. Два из них: "случайный" [4, 7] и "врачебный" [7], или "медицинский" [3], связаны с экстеральной (внешней) локализацией контроля. При этом больной полагает, что благоприятный исход является лишь результатом случая и на течение заболевания влиять невозможно (случайный ЛКБ), либо перекладывает ответственность за исход лечения на медицинских работников ("врачебный", или "медицинский" ЛКБ). Остальные 2 варианта ЛКБ — "самостоятельный" и "самообвиняющий" [7] — связаны с интернальной (личной) локализацией контроля. При этом больной убежден в необходимости по крайней мере соучастия в процессе лечения (самостоятельность) либо охвачен переживаниями собственной вины (действительной или мнимой) за возникновение или обострение заболевания (самообвинение).

Использование метода выявления основных вариантов отношения к лечению открывает перед практикующим врачом возможности влияния на позицию больного. Так, для преодоления "фаталистического" отношения к лечебному процессу могут быть применены методики, повышающие личную ответственность больных. Среди таких методик — демонстрация случаев эффективной компенсации СД, использование более подробных и детализированных самоотчетов и т. д. Для редукции "самообвинения" необходимо "поднять" самооценку и самоуважение пациента. Важно вовлечь такого больного в продуктивный диалог, который даст возможность увидеть роль случайности и неизбежных обстоятельств и позволит "разрядить" комплекс собственной виновности в заболевании.

При попытке пациента полностью переложить ответственность за процесс лечения на врача и медицинский персонал следует использовать стратегию умеренной конфронтации. При излишней самостоятельности пациента необходимо контролировать чрезмерную концентрацию больного на "борьбе" со своей болезнью, применяя техники снижения значимости заболевания. Учитывая склонность таких больных к чрезмерной регламентации лечения и распорядка дня, необходимо подчеркивать возможность и важность сохранения широкого круга интересов, несмотря на наличие хронического заболевания.

Выводы

1. Применение опросника ЛКБ позволило выявить у больных СД 4 варианта ЛКБ, 2 из которых связаны с экстернальной его локализацией ("фаталистический" и "врачебный"), а 2 других — с интернальной ("самообвиняющий" и "самостоятельный").

2. Выявленные варианты ЛКБ свидетельствуют о наличии у больных СД 4 типов отношения к лечебному процессу, которые можно оценить с помощью самостоятельных шкал (фатализма, перекалывания ответственности, самообвинения, самостоятельности).

3. Основные характеристики методики выявления типов отношения к лечению (краткость, удобство в применении, информативность) позволяют использовать ее в практической работе врача-эндокринолога.

Приложение 1

Опросник локуса контроля в болезни

Данный опросник содержит утверждения, касающиеся некоторых распространенных взглядов на болезнь.

Каково Ваше личное мнение относительно данных высказываний?

Оцените степень согласия или несогласия с данными высказываниями по шкале

1	2	3	4	5	6
полностью не согласен	не согласен	скорее не согласен	скорее согласен	согласен	полностью согласен

	1	2	3	4	5	6
1. Скорее всего, именно мой образ жизни явился причиной моих болезней						
2. Не стоит вникать в тонкости лечения, достаточно точно выполнять рекомендации врача						
3. Если ведешь здоровый образ жизни, то вряд ли заболеешь						
4. От меня самого зависит результат выздоровления						
5. Выздоровление происходит с течением времени, само по себе — "время лечит"						
6. Врачи лучше знают, как лечить, и поэтому следует доверяться их мнению, а не пытаться самому разобраться в болезни						
7. В болезнях, которые меня беспокоят, чаще всего виноват я сам						
8. Я думаю, что законы течения болезни неподвластны человеку						
9. Если на роду написано выздороветь, то выздоровеешь						
10. Здоровая наследственность играет главную роль в выздоровлении						

	1	2	3	4	5	6
11. Выздоровление во многом зависит от того, насколько сам человек следит за процессом лечения						
12. Мои действия привели к тому, что я заболел						
13. Возникновение болезни больше зависит от внешних обстоятельств, чем от самого человека						
14. Излечение зависит в первую очередь от самого человека, поэтому не следует полностью рассчитывать на врачей						
15. Для того чтобы выздороветь, вполне достаточно тщательно соблюдать все рекомендации врача						
16. Если не прикладывать личных усилий, то трудно выздороветь						
17. Я считаю, что воля к выздоровлению способна делать чудеса						
18. Если уж заболел, то сам ничего не исправит, остается только положиться на врачей или на судьбу						

Приложение 2

Шкалы отношения к лечебному процессу

1. Шкала фатализма — сумма баллов по вопросам 9, 10, 13, 14.
2. Шкала самообвинения — сумма баллов по вопросам 1, 3, 7, 12.
3. Шкала перекалывания ответственности — сумма баллов по вопросам 2, 5, 6, 8.
4. Шкала самостоятельности — вопросы 4, 11, 16, 17.

Приложение 3

Распределение суммы баллов для шкал отношения к лечебному процессу (выделена норма — 2 средних квартиля)

Фатализма	Самообвинения	Перекалывания ответственности	Самостоятельности
-1			
0			
1			
2			
3			
4	4		
5	5	5	
6	6	6	
7	7	7	
8	8	8	
9	9	9	
10	10	10	
11	11	11	
12	12	12	
13	13	13	
14	14	14	
	15	15	15
	16	16	16
	17	17	17
	18	18	18
	19	19	19
	20	20	20
	21	21	21
		22	22
			23
			24

ЛИТЕРАТУРА

1. Беаз И. А. Внутренняя позиция пациента по отношению к болезни и выбор стратегии медицинского поведения (на

- модели ишемической болезни сердца): Дис. ... канд. психол. наук. — М., 1998.
2. Добровольский А. В. Клинические особенности ишемической болезни сердца и внутренняя картина болезни (психологические и психопатологические проявления): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
 3. Bradley C., Lewis K. S., Jennings A. M., Ward J. D. // *Diabet. Med.* — 1990. — Vol. 7, N 8. — P. 685—694.
 4. Galgut P. N., Waite I. M., Todd-Pokropek A., Bamby G. J. // *J. Clin. Periodontol.* — 1987. — Vol. 14, N 3. — P. 171—175.
 5. Murphy P. A. // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2001. — Vol. 101. — P. 203—208.

6. O'Connor P. J., Crabtree B. F., Abourizk N. N. // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 381—387.
7. Peyrot M., Rubin R. R. // *Diabetes Care.* — 1994. — Vol. 17, N 9. — P. 994—1001.
8. Reynaert C., Janne P., Donckier J. et al. // *Diabetes and Metab.* — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 180—187.
9. Schwartz L. S., Coulson L. R., Toovy D. // *Gen. Hosp. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 13, N 1. — P. 19—26.
10. Watkins K. W., Connell C. M., Fitzgerald J. T. et al. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 1511—1515.

Поступила 15.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.379-008.64+616.12-008.331.11-06:616.151:511-092-07

Н. В. Аминова, М. Т. Сальцева, О. В. Занозина, О. Г. Батюкова, Н. Н. Боровков

КОАГУЛЯЦИОННЫЕ ПРИЗНАКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Медицинская академия, Нижний Новгород

В настоящее время неоспоримым является положение о том, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) является первым звеном в развитии атеротромбоза, который часто осложняет течение сахарного диабета (СД) типа 2, особенно при сочетании его с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением [5]. Известно, что смертность от инфаркта миокарда и инсульта у больных СД типа 2 в сочетании с АГ в 4—5 раз выше, чем в аналогичной группе больных СД без АГ. Указанное отражает актуальность проблемы, необходимость изучения роли дисфункции эндотелия в патогенезе атеротромбоза у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, а также совершенствования терапии у данной категории больных путем восстановления нарушенной функции эндотелия.

По мнению R. Ross (1993 г.), ЭД инициируется прежде всего "факторами воспаления" (интерлейкины 3,6, фактор некроза опухоли, фактор роста β -фибробластов). Кроме этого, установлено, что повреждение и дисфункцию эндотелия наряду с воспалительными цитокинами могут вызывать курение, бактериальные эндотоксины, повышенное АД, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), катехоламины, воздействие турбулентных потоков самой крови и др.

Поврежденная сосудистая стенка утрачивает свою устойчивость к тромбообразованию, в результате чего к ее поверхности или к эрозированной атеросклеротической

бляшке при участии фактора Виллебранда начинают прилипать тромбоциты.

Кроме того, при локальной активации эндотелиальных клеток тромбином и другими активными белками и медиаторами на плазматической мембране эндотелия и на тромбоцитах появляется новый рецепторный белок — GMP 140 (рецепторный белок к плазматической мембране), который имеет ярко выраженный противорецептор на нейтрофильных гранулоцитах. Это ведет к формированию тромбоцитарно-нейтрофильного сгустка непосредственно на мембране эндотелиальной клетки (рис. 1).

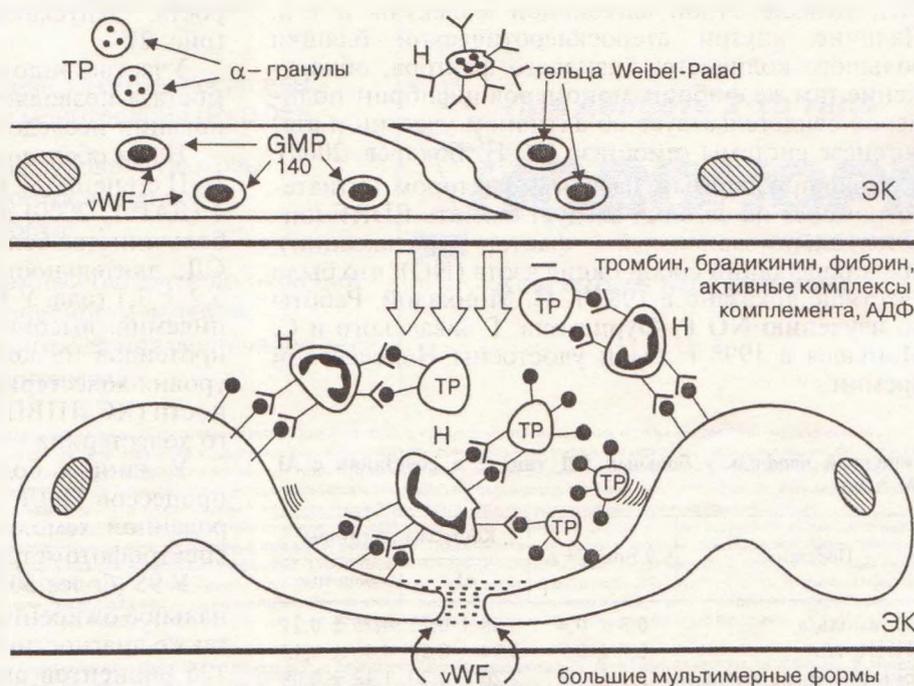


Рис. 1. Образование тромбоцитарно-нейтрофильного сгустка [1]. H — нейтрофил; TP — тромбоцит; ЭК — эндотелиальная клетка; ● — GMP 140 — рецепторный белок к плазматической мембране; vWF — фактор Виллебранда.

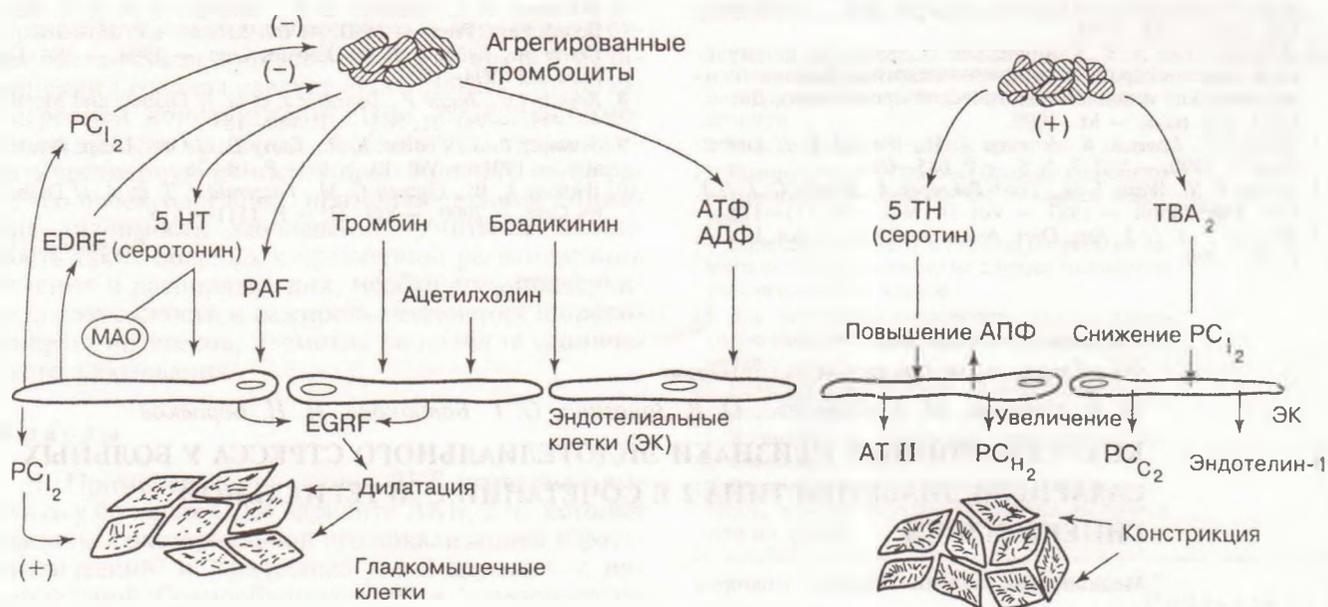


Рис. 2. Реакция нормальных клеток эндотелия на действие медиаторов: (-) ингибирование, (+) синергизм.

Такая совместная адгезия и агрегация объясняют моментальную активацию нейтрофилов и появление нейтрофильных эйкозаноидов при повреждении сосудистой стенки. Экспериментальный анализ указанного явления делает обоснованным вывод о взаимозависимости и взаимообусловленности раннего гемостатического и воспалительного ответов на повреждение ткани.

Уточнены и механизмы захвата моноцитов эндотелиальными клетками. Этот процесс осуществляется с помощью адгезивных поверхностно-активных гликопротеидов: Е-селектина, атеро-ЕЛА-МА, межклеточной адгезивной молекулы и т. д. Наличие внутри атеросклеротической бляшки большого количества тканевого фактора, обнаружение там же фибрин-мономеров и фибрин-полимеров свидетельствует об активном участии в атерогенезе системы гемостаза (И. Н. Бокарев, 2000).

Общепризнанным базовым фактором антиаггратромбоза на сегодня следует считать EDRF (эндотелиально-зависимый фактор релаксации), представляющий собой оксид азота (NO), что было блестяще доказано в 1987 г. С. Монкадой. Работы по изучению NO Р. Фуршготта, Г Завадского и С. Монкады в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии.

Липидный профиль у больных СД типа 2 в сочетании с АГ (M ± m)

Показатель	СД типа 2 + АГ	Контрольные группы	
		АГ	здоровые
ХС, ммоль/л	6,3 ± 0,4	5,58 ± 0,23	4,75 ± 0,21
ЛПНП, г/л	6,7 ± 0,7	5,94 ± 0,52	4,40 ± 0,13
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 0,2	2,20 ± 0,20	1,12 ± 0,08
ЛПВП, ммоль/л	0,91 ± 0,05	1,28 ± 0,28	1,54 ± 0,05

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых.

Синтез NO эндотелиальными клетками в норме стимулируют ацетилхолин (АХ), серотонин (5-НТ), тромбин, АТФ, АДФ, брадикинин, активирующий тромбоциты фактор. При действии на нормальный слой эндотелиальных клеток они вызывают дилатацию сосуда и очень часто — увеличение проницаемости, в том числе для инсулина. При повреждении эндотелия, когда наиболее страдает NO-продуцирующая функция, на первый план выступают вазоконстрикторные факторы, эндотелин-1, ангиотензин II, простагландины H₂ и G₂, протеинкиназа С, тромбоксан А₂, тромбоцитарный фактор роста, запускающие механизмы атеротромбоза (рис. 2).

Участие эндотелия в большинстве реакций гемостаза позволяет оценивать его функцию на основании исследования показателей системы.

Нами обследовано 187 больных СД типа 2 с АГ I—II степени (82 мужчины и 105 женщин), риск 3—4 (ДАГ 1, 2000) в возрасте от 41 года до 60 лет. У большинства больных АГ развилась за 5—10 лет до СД, длительность которого составила в среднем 5,2 ± 3,1 года. У 150 человек была выявлена дислипидемия: высокий уровень триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение содержания общего холестерина — ХС (см. таблицу).

У данных больных наблюдалась и активация процессов ПОЛ, определяемая методами индуцированной хемолуминесценции, флуорометрии и спектрофотометрии.

У 95 (более 50%) больных наблюдалось абдоминальное ожирение (ИМТ 30—39,9 кг/м²), у них был также диагностирован метаболический синдром. У 125 пациентов определялись микроальбуминурия, коагулопатия, тромбоцитопатия и гемореологические расстройства.

Обследование больных проводили в стадии субкомпенсации диабета. Контрольные группы вклю-

чали в себя 45 человек с АГ II степени, риск 2 и 25 здоровых добровольцев.

Коагуляционными маркерами повреждения эндотелия у обследуемых больных являлись повышенный уровень фактора Виллебранда, особенно у больных с микроальбуминурией, снижение фибринолитической активности (ФА) плазмы и повышение активности ингибитора активатора тканевого плазминогена (РАI-1). Об активации процессов внутрисосудистого свертывания крови у больных СД типа 2 в сочетании с АГ свидетельствовали повышенное содержание фибрин-мономерных комплексов и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ). Тромбогенный потенциал крови у них увеличивался и за счет фибриногена, уровень которого достигал $6,0 \pm 0,25$ г/л ($p < 0,05$).

Достоверным маркером эндотелиального стресса у больных СД и АГ следует считать активацию тромбоцитарного звена гемостаза. Все индукторы — АДФ в разных концентрациях (5—2—0,5 мкмоль) и ристомин в концентрации 0,8 мкмоль — приводили к повышению степени и скорости агрегации (рис. 3).

При концентрации АДФ 2 мкмоль наблюдалось совпадение 1-й и 2-й волн агрегации из-за увеличения секреторной функции тромбоцитов и ускорения реакции высвобождения. Спонтанная агрегация наблюдалась у 25% обследуемых, отсутствие дезагрегации вследствие большой стойкости тромбоцитарных агрегатов — у 50% больных.

Аналогичные изменения, несколько менее выраженные, были обнаружены у больных АГ независимо от уровня АД. В большей степени тяжесть гемостазиологических нарушений была связана с давностью заболеваний.

Параллельно сдвигам в системе гемостаза следовали гемореологические расстройства. Как у больных СД типа 2 в сочетании с АГ, так и в контрольной группе лиц, имеющих АГ, увеличивалась вязкость крови и снижалась деформируемость эритроцитов (ДЭ) по сравнению с показателями у здоровых лиц. Так, у больных АГ и СД типа 2 ДЭ составила $28,3 \pm 3,9\%$, а при изолированной АГ — $43,2 \pm 7,1\%$ (норма $77,1 \pm 1,3\%$). Вязкость крови в группе больных АГ увеличивалась на 21,3%, а у пациентов с сочетанной патологией — более чем на 30% по сравнению с нормальными показателями.

Проведенные исследования свидетельствуют об атеротромбогенном характере выявляемых изменений, которые при недостаточном синтезе и секреции EDRF представляют собой серьезную угрозу для развития атеросклероза и сосудистых тромбоцитарных осложнений у больных СД типа 2 в сочетании с АГ и при метаболическом синдроме.

Основная цель лечения этой категории больных — снизить риск сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Профилактика атеротромбоза у них должна осуществляться не только путем устранения или коррекции факторов риска атеросклероза и ИБС, но и совершенствованием лечения с использованием терапевтических возможностей восстановления нарушенной функции эндотелия.

В этом плане заслуживают внимания препараты, улучшающие функцию эндотелия.

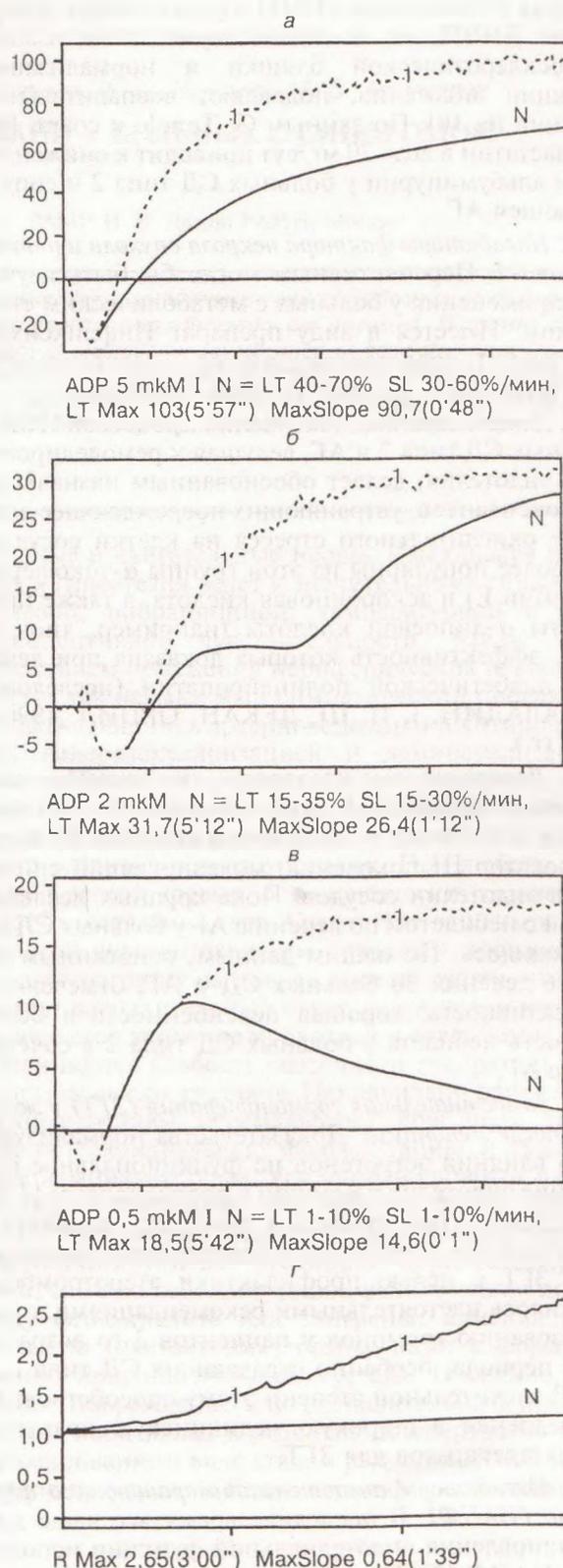


Рис. 3. Активация тромбоцитарного звена гемостаза у больных СД и АГ.

а — повышение показателей агрегации тромбоцитов, а — совпадение 1-й и 2-й волн агрегации за счет ускорения реакции высвобождения, повышения секреторной функции тромбоцитов; б — повышение показателей агрегации тромбоцитов. Отсутствие дезагрегации за счет большой стойкости тромбоцитарных агрегатов; в — показатель агрегации = 5,9 (в норме показатель агрегации = 0); без индуктора. Наблюдается спонтанная агрегация тромбоцитов.

1. Статины. Исследования последних лет доказали, что статины не только эффективно снижают

уровень атерогенных ЛПНП и увеличивают содержание ЛПВП, но и способствуют стабилизации атеросклеротической бляшки и нормализации функции эндотелия, подавляют воспалительные реакции [6, 10]. По данным G. Tonolo и соавт. [9], симвастатин в дозе 20 мг/сут приводит к снижению АД и альбуминурии у больных СД типа 2 и сопутствующей АГ.

2. *Ингибиторы фактора некроза опухоли и интерлейкина-1.* Перспективным могло бы быть изучение применения у больных с метаболическим синдромом. Имеется в виду препарат Инфликсимаб (ремикейд), представляющий собой моноклональные антитела к фактору некроза опухоли.

3. *Антиоксиданты.* Активация процессов ПОЛ у больных СД типа 2 и АГ, ведущая к ремоделированию эндотелия, делает обоснованным назначение антиоксидантов, устраняющих повреждающее действие окислительного стресса на клетки сосудов. Наиболее популярны из этой группы α -токоферол (витамин Е) и аскорбиновая кислота, а также препараты α -липоевой кислоты (например, тиоктаид), эффективность которых доказана при лечении диабетической полинейропатии (исследования АЛАДИН, I, II, III, ДЕКАН, ОРПИЛ, 1996–1999 гг.).

4. *Лекарственные препараты, повышающие продукцию эндогенного NO.* К ним можно отнести L-аргинин и небилет — высокоселективный β_1 -адренорецептор III поколения, моделирующий синтез NO в эндотелии сосудов. Пока крупных исследований с небилетом по лечению АГ у больных СД не проводилось. По нашим данным, основанным на опыте лечения 30 больных СД и АГ, отмечаются эффективность, хорошая переносимость и безопасность небилета у больных СД типа 2 в сочетании с АГ.

5. *Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин после менопаузы.* Доказательства нормализующего влияния эстрогенов на функциональное состояние эндотелия у женщин в постменопаузе [4, 8] в последние годы привели к тому, что сдержанное и осторожное отношение к длительному применению ЗГТ с целью профилактики атеротромбоза сменилось настоятельными рекомендациями к использованию гормонов у пациентов 3-го возрастного периода, особенно страдающих СД типа 2 и АГ. В значительной степени этому способствовало и внедрение в широкую медицинскую практику новых препаратов для ЗГТ.

6. *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).* В последнее время все чаще для восстановления эндотелиальной функции используют ИАПФ [7]. Ингибиторы уменьшают количество гипертензивного ангиотензина II и потенцируют действие гипотензивного брадикинина, стимулируют синтез NO. Благодаря этим свойствам ИАПФ являются золотым стандартом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и СД.

7. *Простагландин I₂ (простациклин).* Учитывая снижение синтеза этого метаболита арахидоновой кислоты у больных СД, возможно введение препара-

рата парентерально для нормализации сосудистого тонуса и ингибирования агрегации тромбоцитов.

8. *Антагонисты эндотелиновых рецепторов (?).* Новый класс лекарственных препаратов, и пока имеются лишь отдельные сообщения об их эффективности в эксперименте и клинике.

9. *Противотромботические средства (деагреганты, гепарин).* Нарушения в свертывающей системе крови у больных СД типа 2 в сочетании с АГ требуют назначения корригирующей терапии. Из известных на сегодня противотромботических средств наиболее изучен аспирин.

Доказана эффективность аспирина для профилактики повторных инсультов, инфаркта миокарда. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) установлена эффективность небольших доз препарата для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Частота побочных эффектов аспирина (гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения) уменьшается при использовании его особых форм, например тромбo-ACC в кишечнорастворимой оболочке.

Как считает Е. Л. Насонов, противотромботическое действие аспирина в дозе 50–100 мг связано не только со способностью подавлять агрегацию тромбоцитов. В настоящее время установлено, что он оказывает экспрессивное влияние на фактор транскрипции, регулирующий синтез противовоспалительных медиаторов, увеличивает синтез аденозина, уменьшает способность ЛПНП к окислению [3]. Однако эффективность аспирина у больных СД типа 2 в сочетании с АГ в профилактике сосудистых осложнений на сегодня не доказана. Нужны крупные исследования, на основании которых можно было бы уверенно рекомендовать широкое применение аспирина у данной группы больных.

Все перечисленные лечебные мероприятия не являются основанием к полипрогмазии. Лечение каждого больного должно быть индивидуализировано и обосновано исследованиями доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доценко В. Л. Воспаление. Новые аспекты старой проблемы: Учебное пособие. — М., 1998.
2. Джансен Д., Деркс Ф. // Диабетогрфия — 1995. — № 2. — С. 4–6.
3. Роль воспаления в клинику внутренних болезней. Проблемы и перспективы: по материалам читательской конференции // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 12. — С. 487–502.
4. Соболева Г. Н., Карпов Ю. А. // Там же. — № 9. С. 383–386.
5. Шестакова М. В. // Там же. — № 2. — С. 88–90.
6. Bucher H. C. et al. // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 187–195.
7. Gibbous G H // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 79, № 5A. — P. 3–8.
8. Sudhir K., Jennings G. L., Funder J. W. et al. // Hypertension — 1996. — Vol. 28. — P. 330–334.
9. Tonolo G. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 30, N 11. — P. 980–987.
10. Van Nieuw Amerongen G. P et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 102, N 23. — P. 2803–2809.

Поступила 02.10.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.728.4/9-02:616.379-008.64]-07

А. Ю. Токмакова, П. В. Юшков, И. Н. Ульянова, Т. О. Чернова, М. Б. Анциферов

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

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

В настоящей статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, классификации синдрома диабетической стопы и диабетической остеоартропатии. Рассматривается диагностическая ценность различных методов исследования состояния костных структур: рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, денситометрии, определения биохимических маркеров костного метаболизма, гистологического анализа. Приводятся результаты собственных исследований.

Epidemiology, pathogenesis, and classification of diabetic foot and diabetic osteoarthropathy are discussed. Diagnostic significance of methods for investigation of bone structures (roentgenography, magnetic imaging, densitometry, detection of biochemical markers of bone metabolism, histological analysis) is evaluated. Results of authors' own studies are presented.

Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете (СД) наблюдаются достаточно часто — до 0,1—77,8% случаев [2, 9]. Чрезвычайно различные сведения о частоте диабетической остеоартропатии (ДОАП), которая, по данным некоторых авторов, составляет от 1 до 55 % [2]. Противоречивость результатов, по-видимому, обусловлена различной трактовкой изменений костной ткани, а также использованием неравнозначных по информативности методов исследований. Согласно опубликованным данным [11], в 90% случаев костно-суставные изменения у лиц с нарушенным углеводным обменом локализируются в плюсневых и предплюсневых костях, в 10% — в голеностопных суставах. Другие локализации встречаются исключительно редко. В то же время ряд авторов описывают различной степени выраженности системный остеопороз у больных СД [1, 7—9, 15, 16].

Патогенез диабетической остеоартропатии

ДОАП можно определить как относительно безболезненную, прогрессирующую и деструктивную артропатию одного или нескольких суставов, сопровождающуюся неврологическим дефицитом. Чаще в процесс вовлекаются периферические суставы, хотя возможно и поражение позвоночника. Помимо СД, остеоартропатия описана при многих системных заболеваниях — третичном сифилисе, синрингомиелии, лепре [11]. Для каждой нозологии специфичной оказывается и локализация артропатического процесса. Так, *tabes dorsales* чаще поражает один крупный сустав нижних конечностей (коленный или тазобедренный), синрингомиелия вовлекает в процесс суставы верхних конечностей; при СД страдают мелкие суставы стоп и голеностопные суставы. Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о ведущей роли первичного дефекта костной ткани в нейропатической конечности [12, 15], в то время как другие [7, 11] не подтверждают ведущую роль остеопении в патогенезе ДОАП. Наиболее очевидным является то, что формирование остеоартропатии напрямую связано с нейропатией и травмой. Нейропатический компонент при СД представлен классической сенсомоторной полинейропатией, вовлекающей в процесс чувстви-

тельные и двигательные нервы. Имеющаяся некоторая гипестезия ведет к значительному снижению болевой, вибрационной, температурной и проприоцептивной чувствительности. Кроме того, следствием поражения периферических нервов является так называемый симпатический провал, сопровождающийся артериовенозным шунтированием, гиперваскуляризацией и деминерализацией кости. Потеря чувствительности дистального отдела конечности и сочетанное "ослабление" кости ведут к повышению риска повреждения и последующего развития остеоартропатии. При любой, даже самой легкой травме, остеопенически измененная кость может сломаться. Отсутствие защиты в виде болевой чувствительности позволяет производить и далее нагрузку на поврежденный сустав, что вызывает воспалительный ответ, результатом которого является усиление кровотока и отек. Затем присоединяются слабость связочного аппарата и даже разрывы связок суставов. Неправильно ориентированные суставы "перемалывают" друг друга, вызывая остеохондральную фрагментацию и тяжелую дегенерацию суставов. Усиленный кровоток в свою очередь провоцирует еще большее размягчение и резорбцию костей. Часто внутрисуставные переломы инициируют деструктивные процессы. Кроме того, сама по себе ампутация, выполненная по поводу остеомиелита или гангрены, изменяя нормальную архитектуру стопы, ведет к формированию нейропатического сустава. Очевидно, что любое повреждение или воспалительный процесс вносят свой вклад в развитие остеоартропатии. В суммированном виде стадии развития ДОАП представлены в табл. 1. Клинически формирование ос-

Таблица 1

Стадии развития ДОАП (Eichenholtz, 1978)

Стадия ДОАП	Признаки
Начальная стадия	Острая деструкция сустава с остеохондральной фрагментацией, растяжение капсулы сустава, дисторсия связок, подвывихи
Стадия консолидации	Резорбция большинства костных фрагментов и их консолидация с подлежащей костью
Стадия реконструкции	Ремоделирование кости

теоартропатии разделяют на 2 стадии: острую и хроническую. Прогноз остеоартропатии во многом зависит от степени деструкции, произошедшей в острой стадии и от продолжающейся нагрузки в стадии развития.

Методы диагностики костных нарушений при синдроме диабетической стопы

Учитывая высокий процент ампутаций нижних конечностей, последующей инвалидизации и послеампутационной летальности больных СД, осложненным синдромом диабетической стопы, особую актуальность приобретает проблема возможно более ранней диагностики этого осложнения.

Помимо традиционных рутинных методов общеклинического исследования, диагностики нарушений кровотока, состояния центральной и периферической иннервации, разрабатываются и находят все более широкое применение методы определения состояния костных структур: оценка минеральной плотности костной ткани, магнитно-резонансная томография (МРТ), сцинтиграфия, биохимические параметры костного метаболизма, а также изучение гистологической картины измененной кости.

1. Инструментальные методы костных изменений при остеоартропатии

Рентгенография. На рентгенограммах остеоартропатический сустав выглядит как тяжелая форма дегенеративного или атрофического артрита, изменения на рентгенограммах могут трактоваться как гипертрофические или атрофические последствия повреждений. Острая стадия остеоартропатии чаще характеризуется деминерализацией и остеолитом. Дезинтеграция сустава, подвывихи, остеопения, патологические переломы, отек мягких тканей являются атрофическими изменениями, характерными для активной фазы остеоартропатии.

Гипертрофические признаки остеоартропатии, которые доминируют в хронической стадии, чаще присутствуют в костях плюсны и предплюсны. Эти изменения включают в себя утолщение хряща, субхондральный склероз и образование краевых остеофитов. Пролиферация новой кости как исход нейропатических переломов, анкилоз вовлеченных суставов и частичное их восстановление характеризуют позднюю репаративную стадию нейроартропатии. Если воздействие травмирующего фактора продолжается, и эти поздние изменения не обнаруживаются на рентгенограммах, процесс принимает характер "хронически-активного". Однако рентгенография выявляет изменения костных структур уже на поздних стадиях остеоартропатии и далеко не во всех случаях позволяет дифференцировать это состояние от других воспалительных изменений костной ткани.

Магнитно-резонансная томография. Широко обсуждается в литературе роль МРТ в дифференциальной диагностике остеоартропатии и остеомиелита [10, 11, 17]. При остеомиелите меняется интенсивность сигналов от костного мозга (низкий сигнал на T1- и высокий — на T2-взвешенных изо-

бражениях), что иногда ассоциируется с кортикальными повреждениями и часто с аномалиями мягких тканей. Понижение сигнала от кости, невзирая на сохраненную пульсовую последовательность, является признаком хронической остеоартропатии. Однако пациенты с острой стадией остеоартропатии могут иметь изменения интенсивности сигнала, приводящие к диагностическим ошибкам. Использование контрастных веществ не оправдало себя при дифференциальной диагностике остеомиелита и остеоартропатии. Кроме того, на поздних стадиях остеомиелита может происходить увеличение объема мягких тканей, которое не наблюдается в 1-ю неделю заболевания. Несмотря на потенциальные ошибки, диагностическая чувствительность, специфичность и точность МРТ оцениваются на уровне 88, 100 и 95% соответственно. Для рентгенографии эти показатели составляют 22, 94 и 70%, для сцинтиграфии с технецием — 50, 50 и 50%, для исследований с мечеными лейкоцитами — 33, 60 и 58% соответственно [17]. Кроме того, МРТ точно описывает границы инфекционного процесса [10], что является крайне важным для определения объема оперативного вмешательства, позволяя избежать повторных ампутаций. Это делает данный метод экономически более выгодным (рис. 1).

2. Количественные методы оценки костной ткани

Ключевым в диагностике остеопороза является выявление системного уменьшения костной массы. За последние несколько десятилетий было разработано много методов, позволяющих с высокой степенью точности измерять минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в различных участках скелета [1, 4, 7]. Клиническая обоснованность этих методик заключается в их способности прогнозировать переломы в будущем, благодаря чему можно определить индивидуальную степень риска на ранних этапах заболевания. Еще одной задачей методов количественной оценки костной ткани является определение интенсивности потери массы кости для выбора соответствующей терапии. В медицинской практике применяются различные методы исследования, большинство из которых базируется на том факте, что кость и мягкие ткани поглощают ионизирующее излучение с разной интенсивностью. МПКТ является одним из важнейших факторов, определяющих прочность кости и соответственно ее подверженность переломам. Как известно, снижение МПКТ бедренной кости на 1 стандартное отклонение повышает риск перелома шейки бедра в 2—2,5 раза. По мнению некоторых исследователей, диагностически значимыми для остеопороза являются только результаты исследования МПКТ проксимального отдела бедра. Все остальные денситометрические методики, в том числе исследование позвоночника, вероятно, могут использоваться только для приблизительной оценки риска переломов [7—9].

В последние несколько лет появились исследования, касающиеся определения МПКТ у пациентов с СД [13, 16]. У больных с остеоартропатией локальное уменьшение МПКТ вносит свой вклад в

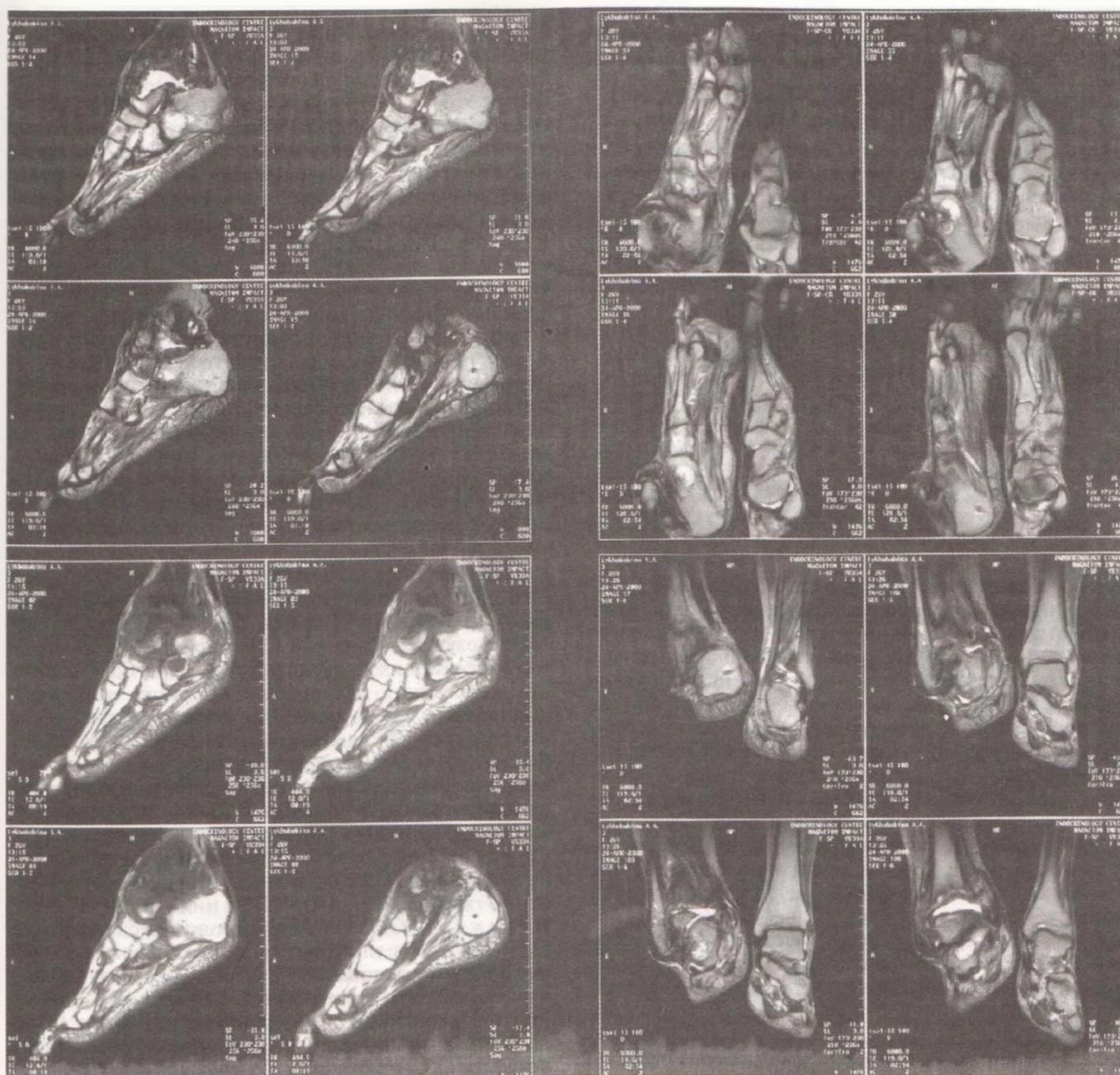


Рис. 1. МРТ суставов стоп больного с ДОАП. Видны участки остеолитизиса.

усиление активности остеокластов и угнетение формирования кости в большей степени, чем у пациентов с нейропатией.

Нами было проведено исследование плотности костной ткани у больных СД типа 1 и ДОАП с помощью остеоденситометрии. Результаты демонстрировали большую частоту остеопении в шейке бедра (75%) по сравнению с позвоночником (35%), в то время как в контрольной группе пациентов с нейропатией таких различий не наблюдалось (рис. 2).

Вышеизложенные результаты, основанные на анализе денситометрических исследований, позволяют предположить, что у больных СД типа 1 в первую очередь страдает кортикальный слой кости.

Возможно, этим объясняется несоответствие между, как правило, небольшой потерей костной массы при диабете и значительной частотой переломов. Известно, что именно кортикальный слой вносит решающий вклад в сопротивляемость кости механическим воздействиям.

3. Роль биохимических маркеров костного ремоделирования в диагностике костных нарушений у больных с ДОАП

Потребность в доступных неинвазивных методах, пригодных для повторных обследований одного пациента, обосновывает поиски таких маркеров обмена костной ткани, которые можно определять при исследовании крови или мочи. Хотя биохими-

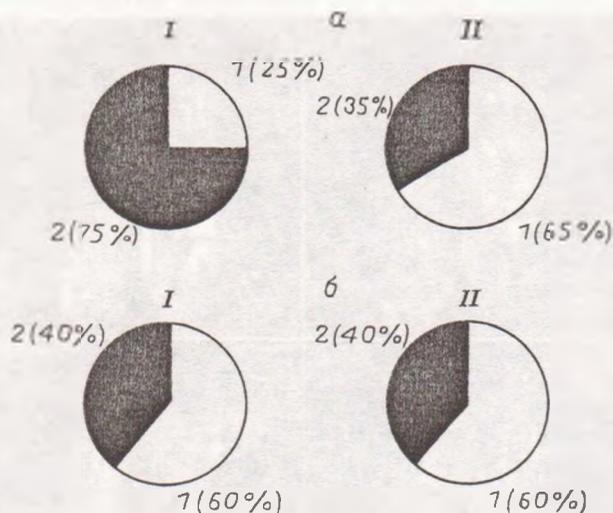


Рис. 2. Плотность костной ткани у больных СД типа 1 по результатам остеоденситометрии.

а — 1-я группа: нейропатия + ДОАП (n = 20); б — 2-я группа: нейропатия (n = 20). I — бедренная кость; II — позвоночник. 1 — норма; 2 — снижение плотности костной ткани.

ческие показатели разделяются на маркеры костного синтеза и резорбции, следует учитывать, что в патологических условиях, когда процессы перестройки костной ткани сопряжены и изменены в одном направлении, любой из указанных маркеров будет отражать суммарную скорость метаболизма кости. Биохимические маркеры невозможно разделить в зависимости от изменений обмена в разных отделах кости, т. е. в губчатом и компактном веществе. Они отражают итоговые изменения резорбции и костеобразования, направленные в ту или иную сторону. Костные маркеры отвечают на изменения в структуре кости гораздо быстрее, чем это фиксируется методами количественной оценки (денситометрия). Маркеры резорбции (пиридинолин, дезоксипиридинолин, карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена типа 1, оксипролин, тартратрезистентная кислая фосфатаза) появляются в крови через 1—3 мес, а маркеры костеобразования (костный изофермент ШФ, остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа 1) — позже, через 6—9 мес [14, 17]. При определении уровней дезоксипиридинолина и остеокальцина у больных с ДОАП нами были получены следующие результаты, представленные в табл. 2.

Эти данные свидетельствуют, что для ДОАП характерна ускоренная перестройка кости с преобладанием процессов резорбции. Не исключено, что такая усиленная перестройка в костях стоп не приводит к созданию полноценной костной ткани.

4. Гистологические и гистоморфометрические исследования

Полезную информацию об обмене костной ткани позволяют получить некоторые инвазивные методы, хотя всем им присущи недостатки. Повышение знаний о патогенетических механизмах изменения прочности костной ткани позволило понять,

что остеопороз нельзя рассматривать исключительно с точки зрения низкой костной массы. На Всемирном конгрессе по остеопорозу (июнь 2000 г.) был сделан акцент на том, что только половина остеопоротических переломов обусловлена непосредственно остеопенией. Также стало очевидным, что изменение качественных характеристик костной ткани играет более значительную роль в повышении хрупкости костей, чем предполагалось ранее. Нарушение трабекулярной микроструктуры, избыточное количество локусов ремоделирования, понижение репаративной способности костной ткани и как следствие накопление множественных микроструктурных дефектов, безусловно, способствуют уменьшению прочности кости. Кроме того, изменение качественных свойств кости может быть обусловлено снижением эластичности костного матрикса из-за несовершенства коллагена вновь образованной костной ткани или дефицита альбумина. Большинство проведенных гистологических и гистоморфометрических исследований продемонстрировало, что при СД преобладает уменьшенное образование костной ткани и снижение в ней обмена.

Логично предположить, что больные СД типа 1 с абсолютной инсулиновой недостаточностью, несмотря на молодой возраст, более подвержены остеопорозу, чем больные СД типа 2. Гистоморфометрические исследования костей при СД выявляют снижение количества костного вещества, уменьшение числа остеобластов и их активности, что проявляется замедлением синтеза и секреции коллагена и его предшественников, снижением скорости формирования остеоида и отложения новых минералов [7—9]. Целесообразно думать, что в связи с различным патогенезом остеопении при СД типов 1 и 2 будет различаться и гистологическая картина. Нами были исследованы образцы костной ткани 30 больных СД, из них у 15 был СД типа 1 и у 15 — СД типа 2. Морфологический анализ включал в себя гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Во всех образцах наблюдались явления остеолитизиса. При подсчете процентного соотношения клеток костной ткани были выявлены значительные различия в результатах больных СД типов 1 и 2. Количество остеокластов (ОК) и остеобластов (ОБ) было значительно больше у больных СД типа 1 ($42,7\% \pm 2,9SD$ и $39,1\% \pm 1,6SD$) по сравнению с больными СД типа

Таблица 2

Уровни биохимических маркеров костного ремоделирования у больных СД типа 1

Показатель	1-я группа (нейропатия + ДОАП)	2-я группа (нейропатия)
Число больных	15	11
Возраст, годы	$43,8 \pm 3,5$	$41,7 \pm 2,1$
Пол (М/Ж)	8/7	6/5
Длительность СД типа 1, годы	$18,8 \pm 2,5$	$19,6 \pm 3,1$
Hb A _{1c} , %	$8,8 \pm 1,4$	$8,5 \pm 0,9$
Дезоксипиридинолин, нмоль/мкл	$6,02 \pm 2,9$	$3,02 \pm 0,7$
	$p < 0,001$	
Остеокальцин, нг/мл	$18,1 \pm 8,6$	$13,1 \pm 9,8$
	$p < 0,04$	

2 ($5,2\% \pm 3,2SD$ и $8,5\% \pm 2,2SD$ соответственно; $p < 0,001$). В то же время число остеоцитов (ОЦ) было значительно выше у больных СД типа 2 ($86,3\% \pm 3,8SD$) по сравнению с больными СД типа 1 ($18,2\% \pm 2,9SD$; $p < 0,001$). При этом у пациентов с СД типа 1 преобладающим функциональным состоянием ОБ и ОК являлись гипертрофия и гиперплазия, тогда как состояние ОЦ было без особенностей. В противоположность этому при СД типа 2 ОБ и ОК находились в состоянии атрофии и частичной деструкции, а ОЦ — в состоянии гипертрофии и гиперплазии.

При определении состояния волокнистых структур новообразованной кости более упорядоченным расположением отличались волокна у больных СД типа 2. У этих же пациентов в образцах костной ткани определялось большое количество грануляционной ткани. Иммуногистохимическое исследование качественного состава волокон продемонстрировало, что у больных СД типа 1 преобладающим является коллаген типа 3 (эмбриональный), а у больных СД типа 2 — коллаген типа 1. Было выявлено также, что у пациентов с СД типа 1 в состав волокон входит большее количество фибронектина, чем у пациентов с СД типа 2. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что при СД типа 1 определяющим типом резорбции костной ткани является остеокластическая резорбция по лакунарному типу, в то время как при СД типа 2 преобладают периosteоцитарный остеолитический и гладкая резорбция.

Разнообразие гистологических картин, наблюдаемых при микроскопическом изучении костной ткани, определяется степенью ее зрелости, уровнем минерализации, характером и интенсивностью выполняемой нагрузки, гормональным фоном, возрастом человека, соотношением между непрерывно протекающими процессами костеобразования и костеразрушения и многими другими факторами [5]. Извращение остеосинтеза с нарушением количественных соотношений между клетками и межклеточным веществом, задержка формирования костной ткани могут наблюдаться на любом из эта-

пов остеогенеза. Полученные результаты подтверждают выдвинутую в последнее время гипотезу о различном патогенезе осложнений у пациентов с СД типов 1 и 2. Кроме того, данные исследования дают основание для выработки дифференцированных подходов к медикаментозному лечению ДООП у пациентов с разными типами СД. Детальное изучение механизмов нарушений костного метаболизма у больных с ДООП с помощью патогенетически обоснованных методик позволит разработать современный алгоритм диагностики и лечения синдрома диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову. — Базель, 1996.
2. Синдром диабетической стопы / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. — М., 1998.
3. Ермакова И. П., Пронченко И. А. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
4. Мылов Н. М. // Там же. — № 3. — С. 7—8.
5. Некачалов В. В. Патология костей и суставов: Руководство. — СПб., 2000. — С. 288.
6. Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ. — М., 1993. — С. 368.
7. Риггз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М.; СПб., 2000.
8. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 1996. — С. 208.
9. Чечурин П. Е., Аметов А. С. Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2—5.
10. Beltran J. // Magn. reson. Imaging Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 3, N 4. — P. 743—751.
11. Boulton A. J. M., Connor H., Cavanagh P. R. The Foot in Diabetes. — 2000.
12. Childs M., Armstrong D. G., Edelson G. W. // J. Foot Ankle Surg. — 1998. Sep-Oct; Vol. 37, N 5. — P. 437—439.
13. Cristenson R. H. // Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 30. — P. 573—593.
14. Edmonds M. E. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 15, N 4. — P. 889—891.
15. Forst T., Pfitzner A., Kann P. et al. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 10. — P. 874—879.
16. Olmos J. M., Perez-Castrillon J. L., Garsia M. T. et al. // Bone and Mineral. — 1994. — Vol. 26, N 1. — P. 1—8.
17. Yuh W. T., Corson J. D. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1989. — Vol. 152. — P. 795—800.

Поступила 26.09.01

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2002

УДК 616.699-02:614.7

Н. П. Гончаров

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТЕРЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

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

Загрязнение окружающей среды различными химическими соединениями достигло угрожающего уровня и носит глобальный планетный характер. В настоящее время более 80 тыс. химических соединений широко используются в промышленности, сельском хозяйстве и других сферах человеческой деятельности. Ежегодно производится около 1000 новых соединений. Незначительная часть из них оценивается на возможное вредное воздействие на здоровье человека. Нет целенаправленных программ по оценке воздействия химических ве-

ществ на репродуктивную функцию и развитие. В табл. 1 приведен список соединений, повреждающих репродуктивную систему. Все случаи повреждения репродуктивной системы определенными химическими соединениями были обнаружены совершенно случайно.

В последние 2 десятилетия появились глобальные признаки ухудшения репродуктивного здоровья, включая репродуктивное здоровье мужского организма. Давно известно, что репродуктивная система мужчин уязвима для ряда повреждающих

Таблица 1

Некоторые гормонально-активные химические соединения и другие факторы, нарушающие функцию репродуктивной системы

- **Фенольные соединения:**
нонилфенол, тритон X-100, бисфенол А.
- **Фталаты (эфиры фолиевой кислоты):**
(ди-(2-этилгексил) фталат (DEHP), бутилбензилфталат (BBP))
- **Химические соединения с очень выраженным эстрогенным действием:** этилстильбэстрол
- **Диоксины и диоксиноподобные соединения:**
полихлорированные дибензо-пара-диоксины (PCDD) (7 основных изомеров), полихлорированные дибензофураны (PCDF), полихлорированные буфенилы (PCB).
- **ДДТ и его производные:** 1,1-бис (4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан (β -p-DDT), 2,2-бис(4-хлорфенил)-1,1-дихлорэтан (p,p-DDT), 2,2-бис(4-хлорфенил)-1,1-дихлорэтилен (p,p-DDE).
- **Другие химические соединения**
- **Металлы:**
свинец, хром, магний, ртуть и ее неорганические и органические производные, кадмий.
- **Органические растворители (дисульфид углерода, этиленгликоль, полиэтиленгликоль:**
хлоропропен, дибромхлоропропен (DBCP), дибромэтилен, 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислота.
- **Пестициды:**
DBCP (1,2-дибромо-3-хлорпропан), хлордекон и др.
- **Физические агенты:**
ионизирующее излучение, микроволновое излучение, тепловое воздействие и др.

факторов внешней среды обитания человека. К ним относятся радиационное излучение, лекарственные препараты, химические вещества, а также образ жизни отдельного человека и популяции в целом в условиях современного общества. Прежде всего это касается индустриальных стран, где антропогенные факторы стремительно меняют состояние биосферы. Опубликованы данные об ухудшении качества мужской гаметы — сперматозоидов. По данным сотрудников авторитетной группы ученых в Дании, с середины XX века снизилось наполовину (со 100 млн до 50 млн) число сперматозоидов в эякуляте [6]. В отдельных скандинавских странах частота рака яичек за последние годы увеличилась более чем в 3 раза [16]. Выросла частота врожденных нарушений в различных отделах репродуктивной системы мальчиков.

Большинство доказательств повреждающего влияния ряда факторов внешней среды на репродуктивную систему получено в эксперименте на лабораторных животных, а также на основании наблюдений за различными дикими животными, рыбами, птицами. Прямых доказательств специфического влияния факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье человека значительно меньше. Тем не менее на примере использования диэтилстильбэстрола (DES) такие доказательства получены. Как известно, DES был синтезирован несколько десятилетий назад и очень широко использовался в 60-е годы для лечения невынашивания беременности, связанной с недостаточной продукцией гормона фетоплацентарной системы — эстриола. Хотя DES не является по своей химической структуре стероидом (эстрогеном), он с высокой афинностью связывается эстрогеновыми рецепторами и тем самым оказывает мощное эстрогенное действие на ткани-мишени. В США было пролечено этим препаратом более 5 млн беремен-

ных женщин. Популяционные исследования [9, 10] показали, что у мальчиков, родившихся от таких матерей, наблюдается повышенная частота различных нарушений в репродуктивной системе, которые затрагивали и сперматогенез. Количество сперматозоидов у таких мальчиков было снижено.

Повреждающее влияние вредных факторов у младенцев может проявляться врожденными нарушениями репродуктивной системы, а позже у подростков и взрослых — сопровождаться функциональными нарушениями на уровне как гонад, так и их гормональной регуляции. Изменения в репродуктивной системе в пренатальный период у плода в зависимости от характера повреждающего фактора могут носить временный, обратимый характер, а ее повреждение у взрослых, как правило, вызывает необратимые изменения. Диагностика таких нарушений затруднена, так как больные в зависимости от их возраста и характера патологии посещают различных специалистов, чаще педиатров, урологов или андрологов, что не позволяет идентифицировать этиологический фактор, а он может быть общим, проявляя патогенное действие в пренатальный период развития и приводя к крипторхизму, раку яичек или бесплодию и как результат к нарушению сперматогенеза в постнатальный период.

Наиболее убедителен пример воздействия DES на плод беременных женщин. W. Gill и соавт. [10] провели динамическое наблюдение за 308 мальчиками, родившимися от матерей, получавших DES, и 307 мужчинами контрольной группы. Оказалось, что в контрольной группе нарушения в репродуктивной системе не превышали 7,8%, тогда как в исследуемой группе они составляли 31,5%. При этом регистрировали крипторхизм [20], рак яичек [23], варикоцеле и анорхию [19]. Частота названных нарушений была выше, когда женщина получала DES в начальные сроки беременности. Ряд авторов [7, 9, 26] провели исследование спермы у 88 мужчин, родившихся от матерей, получавших DES, и 85 мужчин контрольной группы. Оказалось, что концентрация сперматозоидов в первой группе не превышала 83 млн/мл, а в контрольной группе составила 123 млн/мл. В исследуемой группе было снижено и количество подвижных сперматозоидов, а также существенно изменена их морфоструктура, что ведет к развитию субфертильности. Приведенные данные достаточно наглядно свидетельствуют о влиянии химических веществ, в частности DES, на органогенез.

Чувствительность формирования репродуктивной системы плода к внешним воздействиям определяется стадиями его развития. Недифференцированная гонада на 4-й неделе развития зародыша состоит, как известно, из 3 типов клеток, которые позже у мужского плода обеспечивают формирование клеток Сертоли, стромальных, или интерстициальных, клеток и герминативных клеток. Дифференцировка гонад в семенник, но не в яичник обусловлена генетически. Количество клеток Сертоли достигает оптимального уровня к концу беременности, окончательно их формирование завершается к периоду пубертата. Их размножение регулируется гипофизарным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Поскольку клетки Сертоли

обеспечивают развитие сперматозоидов, то их количество определяет и качественный параметр сперматогенеза, а в конечном итоге количество сперматозоидов в эякуляте. Вот почему факторы, приводящие к ингибированию продукции ФСГ вызывают уменьшение числа клеток Сертоли и как следствие уменьшение количества вырабатываемых сперматозоидов.

Развитие герминативных клеток имеет различие в формировании пола. В случае нормального мужского плода, где имеется достаточное количество клеток Сертоли, примордиальные герминативные клетки под влиянием ингибирующего мейоз фактора дифференцируются и через стадию гомоцитов превращаются в сперматогонии. При развитии плода по женскому типу в отсутствие ингибитора герминативные клетки входят в стадию мейоза. Поэтому в случае формирования плода мужского пола недостаточное количество клеток Сертоли может явиться основной причиной формирования карциномы семенника *in situ* и(или) нарушения сперматогенеза — уменьшения количества сперматозоидов.

Формирование вторичных половых структур определяется гормонами, которые секретируются сформировавшимися яичками. Клетки Лейдига обеспечивают синтез тестостерона, который при взаимодействии с рецепторами обеспечивает трансформацию вольвиевого протока в эпидидимус, развитие семенных канальцев, семявыносящего протока и семенных пузырьков. При участии в тканях мишенях 5α -редуктазы тестостерон в свою очередь превращается в 5α -дигидротестостерон, который обеспечивает формирование полового члена, мошонки и пенальной уретры. Выработка тестостерона эмбрионом в период половой дифференцировки контролируется хорионическим гонадотропином плаценты и в меньшей степени — лютеинизирующим гормоном (ЛГ). В дальнейшем, по завершении этого процесса контроль за синтезом тестостерона осуществляется ЛГ, и формируется система обратной связи по мере появления ароматазной активности, катализирующей образование эстрадиола. Нарушение образования тестостерона в результате внутренних (генетических) или внешних факторов приводит к нарушению репродуктивной системы. Например, снижение секреции тестостерона яичком плода приводит к гипоспадии. Процесс опускания яичек гормонально-зависим. Регуляция абдоминального отрезка этого процесса мало изучена, а прохождение яичек через паховый канал в мошонку определяется уровнем продукции тестостерона. Его снижение приводит к крипторхизму.

Наиболее уязвимым к повреждающему действию эндокринных дисраптеров является период половой дифференцировки плода. Обычно химические вещества вмешиваются посредством двух механизмов: они имитируют биологические эффекты эндогенного гормона или изменяют оптимальный уровень того или иного гормона. Например, химические соединения, которые обладают антиандрогенными свойствами, могут препятствовать проявлению специфического действия тестостерона [13]. В этом случае результатом будет фе-

Таблица 2

Механизмы действия гормонально-активных химических соединений окружающей среды.

- Связывание с рецепторами эстрогенов и последующая активация (эстрогеноподобное действие).
- Связывание с рецепторами эстрогенов без активации (антиэстрогенное действие).
- Связывание с рецепторами ароматических углеводородов (AhR) и последующее изменение биосинтеза цитохрома P-450.
- Связывание с рецепторами андрогенов (андрогенное либо антиандрогенное действие).
- Модификация метаболизма собственных гормонов
- Изменение количества гормональных рецепторов в клетках.
- Изменение биосинтеза гормонов за счет вмешательства в сигнальные системы.

минизация развития плода. Вещества с эстрогенной активностью могут снижать продукцию гонадотропинов гипофизом, нарушая тем самым механизм обратной связи в системе тестостерон—гипофиз, что приводит к снижению секреции тестостерона и как следствие к понижению его влияния на ткани и органы-мишени. Поэтому дисбаланс в соотношении эстрогенов и андрогенов может нарушить половое развитие и вести к врожденным порокам, а в период половой зрелости может сопровождаться нарушением сперматогенеза.

В эксперименте было убедительно показано, что ряд факторов окружающей среды может приводить к изменению баланса стероидных гормонов, что ведет к нарушению репродуктивной функции с различным уровнем ее поражения. Наиболее распространено и приемлемо следующее определение понятия "эндокринные дисраптеры": экзогенные соединения, которые являются причиной неблагоприятного воздействия на здоровье интактного организма или его потомства как результат изменения эндокринной функции [4]. Более правильное определение — гормонально-активные соединения окружающей среды. При этом эндокринные нарушения могут проявляться на разных уровнях: синтез гормонов, их транспорт и метаболизм, выведение гормонов из организма через почки и желудочно-кишечный тракт. Достаточно много исследований посвящено изучению механизма действия на эндокринную систему гормонально-активных соединений окружающей среды, которые могут давать прямой эффект агонистов и антагонистов. Кроме этого, они могут воспроизводить биологическое действие стероидных гормонов не через внутриклеточный механизм, а через протеинкиназу, цАМФ и кальций и тем самым изменять эндокринную функцию [15] (табл. 2). Что касается наиболее уязвимого звена в репродуктивной системе — сперматогенеза, то определенные экзогенные соединения могут не только вмешиваться в регуляцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярного комплекса, но и нарушать аутокринные и паракринные механизмы регуляции сперматогенеза. При этом нарушается взаимодействие клеток Сертоли, герминативных клеток, клеток Лейдига, перитубулярных клеток и других элементов семенника.

Наиболее наглядно прямое химическое воздействие на репродуктивную систему можно продемонстрировать на примере простого по химической конструкции 1,2-дибромо-3-хлопропана

(ДВСП). Данное соединение на протяжении 22 лет, вплоть до 1977 г. широко использовали в качестве эффективного средства для борьбы с личинками и комарами. ДВСП рассматривалось как соединение нетоксичное для животных и человека. Через 15 лет с момента организации его производства у рабочих химического завода было обнаружено отсутствие фертильности [17, 25]. У 78% рабочих, контактирующих на заводе ДВСП, были найдены серьезные нарушения сперматогенеза, вплоть до азооспермии. Рабочие, меньше контактирующие с ДВСП, имели олигозооспермию. При биопсии тестикул была найдена избирательная атрофия клеток герминального эпителия. Нарушение сперматогенеза сопровождалось повышением в крови уровня ФСГ, а в случаях более длительного контакта с ДВСП — и уровня ЛГ, что свидетельствует о нарушении функции и клеток Лейдига. После прекращения контакта с ДВСП сперматогенез у рабочих постепенно восстанавливался, причем более быстро в случае олигозооспермии. Процентное соотношение детей, родившихся у рабочих-мужчин с нарушенным сперматогенезом, по генетическому полу смещалось в пользу девочек: мальчиков рождалось только 35%, тогда как без контакта с ДВСП — 52,9, т. е. соотношение было обычным, нормальным.

Т. Torkelson и соавт. [22] продемонстрировали, что ДВСП даже в небольших дозах и короткой экспозиции приводит к нарушению сперматогенеза, изменению морфологической структуры сперматозоида и уменьшению размера семенников. Тестостерон наряду с ФСГ, как известно, необходим для обеспечения нормального процесса сперматогенеза. Поэтому нарушение функции клеток Лейдига и уменьшение продукции тестостерона может приводить к дегенерации сперматоцитов и сперматид. К любому химическому воздействию наиболее чувствительны клетки герминативного эпителия. Необходимо отметить, что клетки Сертоли и клетки Лейдига также чувствительны к повреждающему воздействию химических агентов, однако нарушение их функции связано с поломкой биохимических процессов, при этом герминативные клетки погибают. Наиболее уязвима к действию химических соединений репродуктивная система в ранний пренатальный период и особенно на стадии половой дифференцировки.

За последние годы проведен ряд направленных эпидемиологических исследований как в США, так и в европейских странах, которые однозначно показали увеличение за последнее десятилетие в человеческой популяции частоты патологии репродуктивной системы. К наиболее частой патологии репродуктивной системы относятся рак яичек, крипторхизм, гипоспадия, нарушение сперматогенеза и изменение соотношения рождающихся мальчиков и девочек.

Развитие тестикулярного рака при воздействии определенных химических соединений является следствием их вмешательства в процесс половой дифференцировки на ранних стадиях развития плода. Как правило, в 95% случаев опухоль исходит из герминативных клеток. Частота рака увеличилась за последние 50 лет в ряде стран мира [1, 23], где ведется регистр данной патологии. Как извест-

но, рак яичка преимущественно поражает мужчин молодого репродуктивного возраста (25—40 лет). Этим он отличается от других злокачественных опухолей, которые возникают и доминируют в пожилом возрасте. Поздняя диагностика рака яичка или его неадекватная терапия приводят, как правило, к фатальному исходу. Необходимо особо подчеркнуть, что частота рака яичек различается в странах Западной Европы и является наиболее высокой в Дании, где она увеличилась за последние 40 лет в 3—4 раза [16]. В соседней Финляндии, например, заболеваемость раком яичек в 5 раз ниже.

Гипоспадия у новорожденных встречается с частотой от 0,4 до 41 случая на 10 000 новорожденных [21]. Проспективные исследования, проведенные в Англии, показали, что на протяжении 1964—1983 гг. частота этой патологии возросла с 14,7 до 36 случаев на 10 000 новорожденных. Согласно данным регистра, в США число случаев гипоспадии увеличилось с 1970 по 1993 г. с 20 до 40 на 10 000 новорожденных.

Частота крипторхизма, как и других выше названных нарушений, по данным ряда авторов, также увеличивается. Так, по данным J. Torgare и соавт. [23], частота случаев крипторхизма может колебаться на 1-м году жизни от 0,03 до 3,4%, у школьников и новобранцев — от 0,16 до 13,4%. По данным исследователей Великобритании, при обследовании 7,5 тыс. мальчиков в 1984—1988 гг. отмечено, что частота крипторхизма стала существенно выше по сравнению с 1950 г. [3, 18]. Она увеличилась у мальчиков в возрасте 3 мес с 1,7 до 5,2%. При этом методология и техника обследования были одинаковы, что очень важно для постановки диагноза крипторхизма. Необходимо помнить, что во многих случаях неправильная техника обследования ведет к занижению или завышению случаев выявления данной патологии.

Большинство исследователей связывают увеличение частоты крипторхизма с влиянием неблагоприятных факторов (прежде всего химических) окружающей среды на эндокринную систему, гормоны которой обеспечивают весь механизм опускания яичек в мошонку.

Сперматогенез

В последние годы широко обсуждается проблема, связанная с возможным нарушением качества сперматозоидов, которое отражает весь комплекс нарастающих нарушений в репродуктивной системе. Своеобразным "детонатором" послужила работа E. Carlsen и соавт. [6], выполненная под руководством проф. Скакобека (Копенгаген, Дания). Ее авторы провели ретроспективное исследование, используя метаанализ. Они проанализировали данные спермограмм 61 лаборатории из разных стран мира, опубликованных с 1938 по 1990 г. и пришли к выводу о снижении количества сперматозоидов со 100 млн до 50 млн/мл эякулята. Ряд авторов провели реанализ данных, полученных E. Carlsen и соавт., и не согласились с их выводами, однако отметили существенную географическую разницу как в Европе, так и в США [8, 11]. При этом была выявлена необычная ситуация в Финляндии. У муж-

чин Финляндии количество сперматозоидов было значительно выше по сравнению с мужчинами других стран, в том числе и соседних скандинавских [12]. В других регионах мира зарегистрирована общая закономерность: уменьшение продукции сперматозоидов, особенно у мужчин, родившихся в последние годы [8, 11]. Ухудшение процесса сперматогенеза согласуется с концепцией повреждающего влияния в ранний период жизни гормонально-активных химических соединений.

Повреждение репродуктивной системы гормонально-активными химическими соединениями может приводить к нарушению соотношения в популяции числа родившихся мальчиков и девочек с уменьшением числа мальчиков [12]. Количество таких наблюдений ограничено. Однако случай с аварией на химическом заводе в Севезо (Италия) подтвердил данное предположение. Авария сопровождалась большим выбросом диоксинов и загрязнением значительной территории города. Через 9 мес с момента аварии, с апреля 1977 г. по декабрь 1984 г. количество родившихся мальчиков начало уменьшаться и снизилось до 35% у супружеских пар, проживавших в сильно загрязненном районе города. При этом была доказана прямо пропорциональная зависимость от степени загрязнения. В дальнейшем, в 1985—1994 гг. соотношение мальчиков и девочек постепенно выравнивалось (различие не было статистически значимым) [14]. Уменьшение величины соотношения родившихся мальчиков и девочек зафиксировано в Нидерландах [24], Германии [5]. Исследователями Канады показано влияние на это явление географического фактора [2].

Заключение

На протяжении десятилетий в результате интенсивной антропогенной активности индустриально развитых стран тысячи химических соединений попадают в окружающую среду. Практически все они не исследуются на возможное патогенное воздействие на репродуктивную систему человека. Как видно из краткого обзора лишь небольшая группа химических соединений изучена и выявлено их пагубное влияние на состояние различных звеньев репродуктивной системы, включая сперматогенез. Особенно активное патогенное действие установлено для диоксинов и диоксиноподобных соединений, пестицидов, гербицидов. Все эти соединения и другие химические вещества с подобным влиянием на репродуктивную систему получили название гормонально-активных соединений

окружающей среды. Именно с их выбросом в биосферу связывают рост таких патологий, как рак яичка, крипторхизм, гипоспадия и ухудшение качества мужской гаметы. При выявлении причины нарушений необходимо учитывать возможное влияние факторов окружающей среды, что определяется экологической обстановкой проживания больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adami H., Bergstrom R., Mohnner M. et al. // *Int. J. Cancer.* — 1994. — Vol. 59. — P. 33—38.
2. Ailla B. B., Brant R., Seiden J. E., Jarrelly J. F. // *Can. Med. Assoc. J.* — 1997. — Vol. 156. — P. 37—40.
3. Ansell P. E., Bennett V., Bull D. et al. // *Arch. Dis. Childh.* — 1992. — Vol. 67. — P. 892—899.
4. Bergman A., Brandt I., Brouwer B. et al. // *A. Bergman. Anonymous Weybridge. United Kingdom.* 1—125. 1996.
5. Bromen K., Jockel K. // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 804—805.
6. Carlsen E., Givercman A., Keiding N. et al. // *Br. Med. J.* — 1992. — Vol. 305. — P. 609—613.
7. Dieckmann W. J., Davis M. E., Rynkiewicz L. M. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1953. — Vol. 66. — P. 1062.
8. Fisch H., Goluboff E. T., Olson J. H. et al. // *Fertil. and Steril.* — 1996. — Vol. 65. — P. 1009—1014.
9. Gill W. B., Schumacher G. F. B., Bibbo M. // *Intrauterine Exposure to Diethylstilbestrol in the Human / Ed. A. L. Herbst.* — Chicago, 1978. — P. 53.
10. Gill W. B., Schumacher G. F., Bibbo M. et al. // *J. Urol. (Baltimore).* — 1979. — Vol. 122. — P. 36—39.
11. Irvine S., Cawood E., Richardson D. et al. // *Br. Med. J.* — 1996. — Vol. 312. — P. 467—471.
12. James W. H. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 773.
13. Kelce W. R., Wilson E. M. // *J. Mol. Med.* — 1977. — Vol. 75. — P. 198—207.
14. Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P. M. et al. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P. 409.
15. O'Malley B. W., Schrader W. T., Mani S. et al. // *Rec. Prog. Horm. Res.* — 1995. — Vol. 50. — P. 33—347.
16. Osterlind A. // *Br. J. Cancer.* — 1986. — Vol. 53. — P. 501—505.
17. Potashnic G., Ben-Aderet N., Israeli R. et al. // *Fertil. Steril.* — 1978. — Vol. 30. — P. 444—447.
18. Scorer C. G. // *Arch. Dis. Childh.* — 1964. — Vol. 39. — P. 605—609.
19. Stenchever M. A., Williamson R. A., Leonard J. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1981. — Vol. 140. — P. 186—193.
20. Stillman R. J. // *Ibid.* — 1982. — Vol. 142. — P. 905—921.
21. Sweet R. A. H., Schrott H. G., Kurland R. et al. // *Mayo Clin. Proc.* — 1974. — Vol. 49. — P. 52—58.
22. Torkelson T. R., Sadek S. E., Rowe V. K. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1961. — Vol. 3. — P. 545—559.
23. Toppari J., Larsen J. C., Christiansen P. et al. // *Environ Hlth Perspect.* — 1996. — Vol. 104. — P. 741—803.
24. von der Maase H., Rerth M., Walbom-Jergensen S. et al. // *Br. Med. J.* — 1986. — Vol. 293. — P. 1398—1401.
25. Whorton D., Krauss R. M., Marschall R. et al. // *Lancet.* — 1977. — Vol. 2. — P. 1259—1261.
26. Wilcox A. J., Baird D. D., Weinberg C. R. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1411—1416.

Поступила 19.11.01

© Э. П. КАСАТКИНА, 2002

УДК 616.64+618.11-007.1-079.4

Э. П. Касаткина

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ПАСПОРТНОГО ПОЛА У БОЛЬНЫХ ЛОЖНЫМ МУЖСКИМ ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО, Москва

Наиболее актуальной проблемой гермафродитизма является проблема реабилитации больного с целью его максимальной адаптации в обществе. Сложность существования больного гермафродитизмом в обществе обусловлена прежде всего тем обстоятельством, что все остальные люди очень четко разделяются по половому признаку. В связи с этим непременным условием успешной реабилитации больного является определение у него в раннем возрасте паспортного пола, формирование фенотипа в соответствии с избранным полом и полового самосознания, соответствующего этому фенотипу.

При соблюдении этих условий человек с интерсексуальными гениталиями, как и все здоровые люди, относит себя к определенному полу и строит свои жизненные планы в соответствии с этим полом. Больной, у которого не были проведены реабилитационные мероприятия, не может быть отнесен к определенному полу и в силу этого становится изгоем общества. Наиболее сложно решить эту задачу у больных ложным мужским гермафродитизмом (ЛМГ, синдром неполной маскулинизации). Прежде всего это обусловлено тем, что ЛМГ является чрезвычайно гетерогенным состоянием. Это значительно затрудняет процесс уточнения нозологической формы заболевания, выбора паспортного пола, своевременного проведения хирургической и гормональной коррекции пола и в конечном итоге — адекватной психосексуальной реабилитации больного в обществе [7, 9—11].

Основная причина патологии формирования синдрома неполной маскулинизации — хромосомные или генетические аномалии. При этом могут иметь место нарушения числа или структуры половых хромосом или мутация генов, ответственных либо за формирование мужской гонады (сексдетерминирующий регион Y хромосомы — SRY-ген),

либо за синтез стероидных гормонов, либо за чувствительность периферии к действию половых гормонов [6].

Итак, дефицит тестостерона в период внутриутробной жизни по причине формирования дисгенетичного яичка или нарушения синтеза тестостерона (врожденная ферментопатия — дисгормоногенез), или его действия на периферии (рецепторный дефект или дефицит 5 α -редуктазы) приводит к недостаточной маскулинизации гениталий мужского пола и формированию различных вариантов ЛМГ. На основании вышеизложенного современная рабочая классификация ЛМГ может быть представлена следующим образом (см. таблицу).

Наиболее ответственной задачей на пути реабилитации больного с интерсексуальными гениталиями является выбор паспортного пола, пола воспитания. Именно этим определяется характер всех дальнейших терапевтических вмешательств (хирургическая и гормональная коррекция), а также возможность адаптации больного в половом и социально-психологическом планах.

При выборе пола ребенку с ЛМГ следует в первую очередь помнить о том, что избранный паспортный пол может быть не идентичен гонадному (биологическому) полу. Вопросы половой принадлежности ребенка должны решаться только исходя из принципа целесообразности, т. е. возможности лучшей адаптации больного в обществе. При этом следует учитывать состояние гонад (их функциональные возможности), фенотипические особенности данного варианта заболевания, т. е. строение внутренних и наружных гениталий, возможность их коррекции в соответствии с избранным полом, а также особенности течения пубертата (спонтанная феминизация, андрогенизация или гипогонадизм), что определяет и необходимость и характер гормональной терапии.

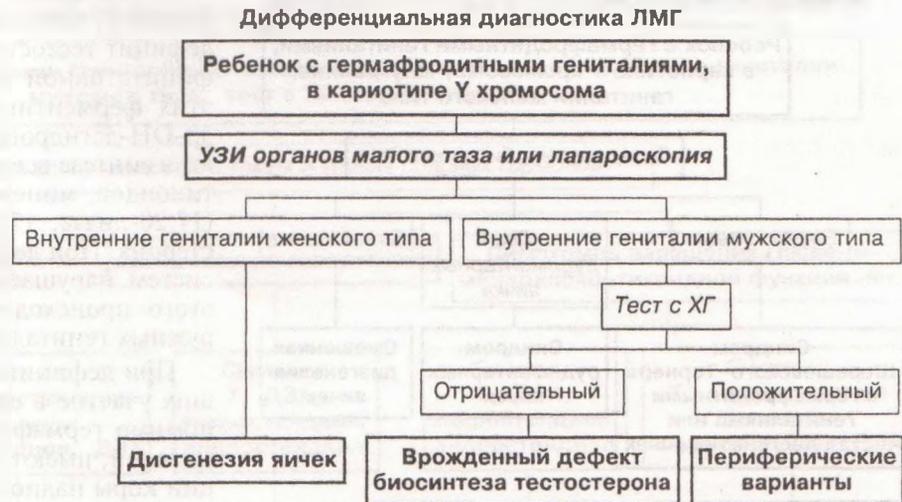
Практика показывает, что адаптация больного в избранном поле, даже если он не идентичен биологическому, возможна. Для этого необходимо, чтобы при выборе паспортного пола был учтен характер половой дифференцировки мозга, чтобы ребенок с раннего возраста воспитывался в избранном поле, а окружающие ребенка люди и сам больной не сомневались в его половой принадлежности. Последнее возможно только в том случае, если в любом возрасте внешний вид больного соответствует нашим представлениям о строении наружных гениталий, характере и степени развития вторичных половых признаков у здорового ребенка данного возраста и пола.

Исходя из этого, вопросы половой принадлежности ребенка с интерсексуальными гениталиями должны решаться в ранние сроки жизни, не позд-

Классификация ЛМГ синдрома неполной маскулинизации

- Дисгенезия яичек*
- Смешанная дисгенезия яичек
- Синдром Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями
- Чистая дисгенезия яичек
- Синдром рудиментарных яичек
- Врожденные дефекты биосинтеза тестостерона*
- Дефицит десмолазы
- Дефицит 3 β -ОН-дегидрогеназы
- Дефицит 17 α -гидроксилазы
- Дефицит 17,20-лиазы
- Дефицит 17-ОН-дегидрогеназы
- Периферические варианты*
- Дефицит 5 α -редуктазы
- Синдром тестикулярной феминизации — синдром андрогенной нечувствительности
- Синдром полной тестикулярной феминизации
- Синдром неполной тестикулярной феминизации

Схема 1



нее 2-летнего возраста. Это диктуется в первую очередь тем обстоятельством, что именно к этому времени ребенок начинает осознавать себя человеком определенного пола. С другой стороны, решение вопроса половой принадлежности в ранние сроки жизни позволяет своевременно провести хирургическую, а впоследствии и гормональную коррекцию в соответствии с избранным полом. Таким образом, создаются условия для правильного полового воспитания и, следовательно, формирования полового самосознания, соответствующего избранному полу. В этом гарантия хорошей адаптации больного в обществе.

Итак, очень важным этапом на пути реабилитации больного гермафродитизмом является выбор паспортного пола в наиболее ранние сроки жизни больного. Однако выбор паспортного пола у конкретного больного определяется прежде всего особенностями клинического течения данного варианта заболевания. В связи с этим первый вопрос, который должен решить врач, приступая к реабилитационному процессу — определение точного варианта гермафродитизма, нозологической формы заболевания. Только при этом условии можно составить представление о степени повреждения гонад, уровне их функциональной активности и заранее, уже в раннем детстве, предсказать возможность развития и характер течения пубертата. Именно знание этих вопросов и позволяет врачу принять правильное решение при выборе паспортного пола у ребенка с интерсексуальными гениталиями. Следовательно, вопрос дифференциальной диагностики вариантов гермафродитизма является ключевым при реабилитации больных с данной патологией. В то же время дифференциальная диагностика гермафродитизма, особенно в раннем детском возрасте, т. е. когда и должны решаться вопросы половой принадлежности, является довольно сложной задачей [1—5].

В настоящее время дифференциальная диагностика гермафродитизма основывается на данных кариотипирования, данных, характеризующих особенности клинического течения вариантов заболевания, и результатах гормональных тестов. Наиболее трудна дифференциальная диагностика вариантов ЛМГ. Так, наличие в кариотипе Y хромосомы свидетельствует лишь о принадлежности пациента к одному из вариантов синдрома неполной маскулинизации.

На следующих этапах необходимо установить причину недостаточной маскулинизации плода. С этой целью на основании многолетнего опыта работы нашего коллектива (более 30 лет) по этой проблеме и данных литературы нами создан рабочий вариант алгоритма дифференциальной диагностики ЛМГ, который периодически обновляется [1—4]. Процесс дифференциальной диагностики начи-

нается с исследования состояния внутренних гениталий (наличие или отсутствие матки) и проведения теста с хоригономинином (ХГ).

Женское строение внутренних гениталий (наличие матки) у больного ЛМГ свидетельствует о значительном внутриутробном повреждении гонад, которые не способны вырабатывать антимюллеровское вещество и, следовательно, формировать внутренние гениталии мужского типа. В этом случае у больного имеет место один из вариантов дисгенезии тестикулов.

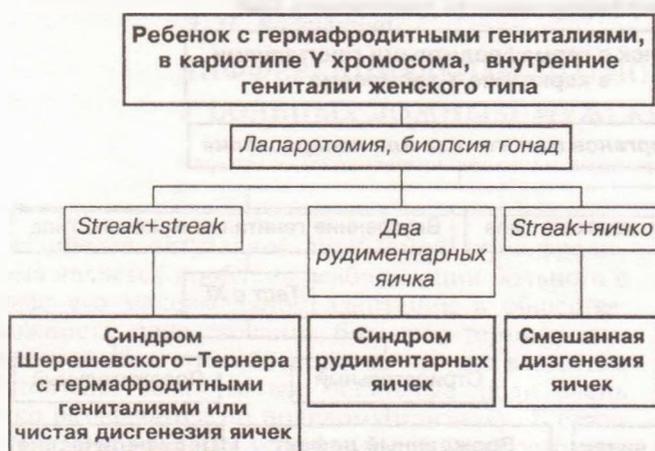
Отрицательная проба с ХГ (при мужском строении внутренних гениталий и достаточно хорошем состоянии гонад) свидетельствует о нарушении синтеза тестостерона как причине тестостероновой недостаточности, т. е. о наличии одного из вариантов врожденной ферментопатии.

Наличие мужского строения внутренних гениталий, хорошо сформированных гонад и положительной пробы с ХГ позволяет исключить обе вышеуказанные группы заболеваний и установить у пациента периферический вариант ЛМГ (схема 1).

При установлении предварительного диагноза дисгенезии тестикулов необходимо продолжить дифференциальную диагностику с целью уточнения варианта заболевания (синдром Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями, чистая дисгенезия яичек, синдром рудиментарных яичек, смешанная дисгенезия гонад), так как именно вариант заболевания (нозологическая форма) во многом определяет выбор паспортного пола. С этой целью необходимо провести тщательное исследование состояния органов малого таза (лапароскопия или/и лапаротомия) (схема 2).

Обнаружение 2 дисгенетических гонад (streak) или рудиментарных яичек свидетельствует о наличии у больного 1 из 3 вариантов заболевания (синдрома Шерешевского—Тернера с гермафродитными гениталиями, чистой дисгенезии яичек или синдрома рудиментарных яичек). Дальнейшая дифференциальная диагностика этих вариантов заболевания с практической точки зрения нецелесообразна, так как при любом из них назначают женский паспортный пол. Это обусловлено тем об-

Схема 2
Дифференциальная диагностика дисгенезии яичек



стоятельством, что гонады при этих вариантах заболевания очень повреждены и не в состоянии обеспечить достаточный уровень андрогенизации ни в период внутриутробной жизни (строение наружных гениталий ближе к женскому типу), ни в последующие годы (выраженный гипогонадизм). Значительный дефицит андрогенов в период внутриутробной жизни не в состоянии обеспечить и нормальную мужскую дифференцировку мозга и, таким образом, заложить основы формирования мужского полового самосознания. Кроме того, эти гонады склонны к развитию опухолей и злокачественному их перерождению. В связи с этим после установления больному женского паспортного пола производят гонадэктомию и пластику наружных гениталий, а в дальнейшем назначают заместительную гормональную терапию женскими половыми гормонами. При правильном половом воспитании эти дети хорошо адаптируются в избранном поле.

Вышеперечисленные варианты дисгенезии яичек встречаются крайне редко. Значительно чаще у пациентов с дисгенезией яичек имеет место смешанная дисгенезия гонад. В этом случае, с одной стороны, обнаруживают дисгенетичную гонаду (streak), с другой — хорошо сформированное яичко. Обычно это яичко имеет достаточно высокую функциональную активность. Этим обстоятельством объясняется формирование при данном варианте заболевания однорогой матки (со стороны расположения яичка формируется семявыносящий проток) и более маскулинное, чем при предыдущих вариантах, строение наружных гениталий. Данный уровень андрогенов способен обеспечить мужскую дифференцировку мозга. На фоне пубертатного периода, как правило, имеет место спонтанная андрогенизация. В силу этих причин данной группе пациентов назначают мужской паспортный пол, удаляют дисгенетичную гонаду (опасность развития дисгерминомы) и матку, опускают яичко, если оно находится в состоянии крипторхизма, проводят коррекцию наружных гениталий и на фоне пубертатного периода при необходимости — заместительную гормональную терапию.

Врожденный дефект биосинтеза тестостерона — достаточно редкий вариант ЛМГ. Диагноз ставят

при наличии у пациентов хорошо сформированных яичек и отрицательного теста с ХГ. Этот диагноз является, безусловно, предварительным, так как дефицит тестостерона может быть результатом дефицита одной из 5 ферментных систем. Три из этих ферментных систем (холестерин десмолаза, 3β -ОН-дегидрогеназа, 17α -гидроксилаза) участвуют в синтезе всех стероидных гормонов (глюкокортикоидов, минералокортикоидов, тестостерона), 2 ($17,20$ -лиаза, 17β -дегидрогеназа) — только тестостерона. При дефиците любой из этих ферментных систем нарушается синтез тестостерона и в силу этого происходит неполная маскулинизация наружных гениталий мужского плода.

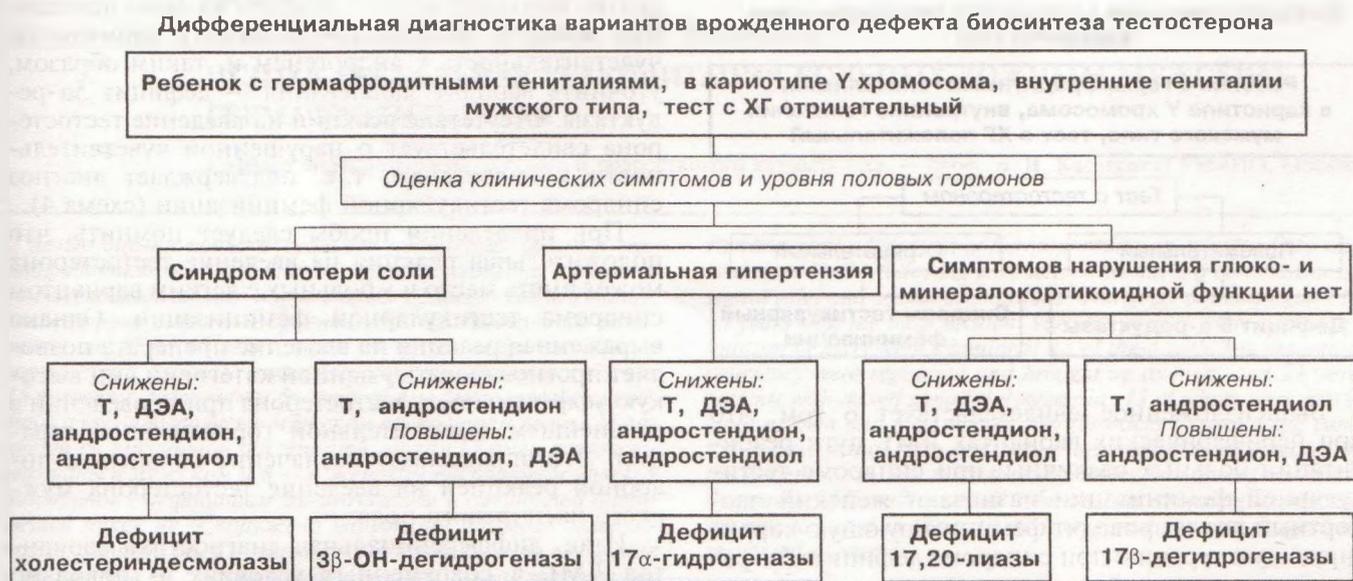
При дефиците ферментных систем, принимающих участие в синтезе всех стероидных гормонов, помимо гермафродитного строения наружных гениталий, имеют место признаки нарушения функции коры надпочечников. Так, при дефиците ферментов холестериндесмолазы и 3β -ОН-дегидрогеназы нарушается синтез жизненно важных гормонов (глюко- и минералокортикоидов) и формируется клиника первичной надпочечниковой недостаточности (синдром потери соли).

При дефиците фермента 17α -гидроксилазы нарушается синтез кортизола, но не страдает синтез минералокортикоидов. Более того, в ответ на снижение уровня кортизола и повышение уровня АКТГ активно синтезируются стероиды с минералокортикоидным эффектом и повышается уровень АД. В силу этих причин данный вариант заболевания характеризуется, помимо гермафродитного строения гениталий, выраженной артериальной гипертензией. Нормализации уровня АД при этом заболевании можно добиться лишь на фоне заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами.

Дифференциальная диагностика вариантов врожденного дефекта биосинтеза тестостерона очень важна, так как, с одной стороны, позволяет выбрать более целесообразный для конкретного варианта заболевания паспортный пол, с другой — определить характер заместительной гормональной терапии.

Выбор паспортного пола определяется особенностью течения пубертатного периода каждого варианта заболевания. Так, при двух вариантах заболевания (дефицит 3β -ОН-дегидрогеназы и 17β -дегидрогеназы) на фоне пубертатного периода, несмотря на выраженную феминизацию наружных гениталий при рождении, имеет место спонтанная андрогенизация, что диктует необходимость назначения подобным пациентам мужского паспортного пола, а в дальнейшем — пластической и гормональной коррекции фенотипа в соответствии с избранным полом. Спонтанная андрогенизация при этих вариантах заболевания при наличии выраженного дефицита тестостерона обусловлена избыточным образованием в силу существующего блока в синтезе гормонов таких промежуточных стероидов, дающих выраженный вирилизирующий эффект, как дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендиол (дефицит 3β -ОН-дегидрогеназы) или ДЭА и андростендион (дефицит 17β -дегидрогеназы).

Схема 3



При других вариантах заболевания наряду с дефицитом тестостерона имеет место дефицит и этих андрогенов. Следовательно, у данных пациентов в течение всей жизни имеют место дефицит мужских половых гормонов и в силу этого выраженная феминизация наружных гениталий при рождении и гипогонадизм в последующие годы. Данной группе пациентов показаны назначение женского паспортного пола, гонадэктомия, пластическая и гормональная коррекция в соответствии с избранным полом.

В тех случаях, когда определить вариант врожденного дефекта синтеза тестостерона не представляется возможным, больному всегда назначают женский паспортный пол и во избежание в дальнейшем андрогенизации обязательно проводят гонадэктомию и корригирующую терапию.

Дифференциальная диагностика вариантов врожденного дефекта биосинтеза тестостерона основывается на оценке клинических симптомов заболевания, свидетельствующих о нарушении глюко- и минералокортикоидной функции коры надпочечников, и данных о высоком уровне промежуточных стероидов, предшествующих блоку в синтезе гормонов. Повышение уровня определенных промежуточных стероидов позволяет уточнить уровень блока и, следовательно, вариант заболевания (схема 3). Однако в практическом здравоохранении методы исследования промежуточных стероидов не нашли широкого применения, так как методы очень дороги, а заболевания, при которых требуется проведение подобных исследований, встречаются крайне редко. В связи с этим больные ЛМГ, обусловленным ферментопатией, должны обследоваться и лечиться в специализированных учреждениях.

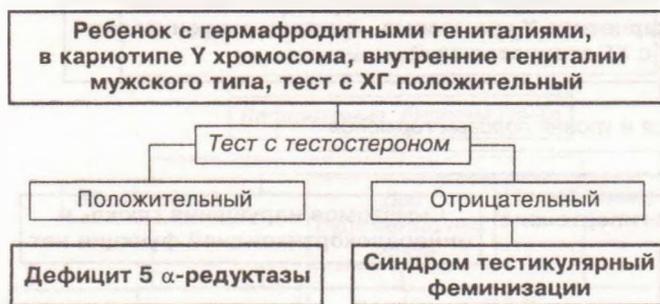
Периферические варианты ЛМГ, которые представлены синдромом тестикулярной феминизации и синдромом дефицита 5 α -редуктазы, устанавливаются путем исключения вариантов дисгенезии тестикулов и врожденного дефекта биосинтеза тестостерона, т. е. при наличии у пациента мужского

строения внутренних гениталий и положительных результатов пробы с ХГ.

Синдром тестикулярной феминизации (нарушение рецепторной чувствительности к андрогенам) характеризуется фемининным (синдром полной тестикулярной феминизации) или смешанным (синдром неполной тестикулярной феминизации) строением наружных гениталий и гипогонадизмом в последующие годы. Реакция на введение экзогенного тестостерона у данной группы пациентов отсутствует. Все это диктует необходимость назначения больным с тестикулярной феминизацией женского паспортного пола, проведения хирургической и гормональной коррекции в соответствии с избранным полом, гонадэктомии. При своевременном проведении всех этих мероприятий, по мнению большинства исследователей, больные хорошо адаптируются в женском поле. Все это свидетельствует о том, что внутриутробная дифференциация мозга при данном варианте ЛМГ происходит в отсутствие эффекта андрогенов.

Синдром дефицита 5 α -редуктазы обусловлен нарушением превращения тестостерона в активную форму гормона — дигидротестостерон (ДГТ). Особенно высока потребность в ДГТ в период внутриутробной жизни, когда формируются наружные гениталии мужского плода. Дефицит ДГТ в этот период жизни приводит к неполной маскулинизации наружных гениталий, т. е. к формированию ЛМГ. Удивителен тот факт, что на фоне пубертата при этом варианте заболевания наблюдается спонтанная андрогенизация, что требует обязательного назначения больным мужского паспортного пола. Больные при условии хирургической коррекции пола полностью адаптируются в мужском поле, хотя многие из них впоследствии нуждаются в дополнительном введении мужских половых гормонов. Вполне удовлетворительная психосексуальная адаптация подобных пациентов в мужском паспортном поле свидетельствует о достаточной активности мужских половых гормонов в период внутриутробной половой дифференцировки мозга.

Схема 4
Дифференциальная диагностика периферических вариантов ЛМГ



Вышеизложенное свидетельствует о том, что при периферических вариантах ЛМГ пути реабилитации больных различны: при синдроме тестикулярной феминизации назначают женский паспортный пол и проводят феминизирующую корригирующую терапию при синдроме дефицита 5 α -редуктазы — мужской паспортный пол и вирилизующую корригирующую терапию. Следовательно, дифференциальная диагностика этих вариантов заболевания имеет принципиальное значение. В этом плане высокую степень информативности имеют методы определения чувствительности андрогензависимых тканей к тестостерону, уровня тестостерона и ДГТ в крови (базальный уровень и на фоне введения ХГ), активности 5 α -редуктазы. В настоящее время с целью выявления нарушенной чувствительности к андрогенам предложен новый тест, основанный на определении уровня сексвязывающего глобулина в крови, до и после введения пероральных анаболических стероидов. У лиц с нормальной чувствительностью к андрогенам отношение уровня данного показателя до проведения теста к его уровню после введения анаболических стероидов снижается примерно наполовину (40—65%). У лиц с резко нарушенной чувствительностью к андрогенам отношение остается без изменений, у лиц с частичным нарушением чувствительности наблюдается снижение в пределах 65—90% [8]. Однако все эти сложные и дорогостоящие методы в настоящее время могут быть использованы лишь в специализированных учреждениях.

В практическом здравоохранении с этой целью обычно используют пробу с введением тестостерона. Проба позволяет уточнить степень чувствительности андрогензависимых тканей к действию тестостерона. В течение 3 мес больному любого возраста вводят пролонгированный препарат тестостерона из расчета 75 мг/м² поверхности тела 1 раз в

3—4 нед. Увеличение размеров полового члена и другие признаки андрогенизации на фоне проведения пробы позволяют предположить нормальную чувствительность к андрогенам и, таким образом, уточнить вариант заболевания — дефицит 5 α -редуктазы. Отсутствие реакции на введение тестостерона свидетельствует о нарушенной чувствительности к андрогенам, т. е. подтверждает диагноз синдрома тестикулярной феминизации (схема 4).

При проведении пробы следует помнить, что положительная реакция на введение тестостерона может иметь место и у больных с легким вариантом синдрома тестикулярной феминизации. Однако выраженная реакция на введение препарата позволяет прогнозировать у данной категории лиц высокую эффективность тестостерона при проведении в дальнейшем заместительной гормональной терапии. Это оправдывает назначение больным с подобной реакцией на введение тестостерона мужского паспортного пола.

Итак, дифференциальная диагностика вариантов ЛМГ в современных условиях — довольно сложная, но вполне решаемая задача. Можно надеяться, что в ближайшем будущем в результате широкого внедрения в практику здравоохранения методов молекулярной генетики, позволяющих выявлять мутацию генов, ответственных за формирование пола, вопросы точного диагноза вариантов гермафродитизма будут решаться значительно проще и в более раннем возрасте, что, безусловно, улучшит возможности адаптации этих больных в обществе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и терапия гермафродитизма у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1976.
2. Касаткина Э. П. Дифференциальная диагностика и лечение гермафродитизма. — М., 1992.
3. Касаткина Э. П. // Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии. — М., 1999. — С. 132—144.
4. Самсонова Л. Н. Дифференциальная диагностика вариантов гермафродитизма. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997.
5. Grumbach M. M., Conte F // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. W. Wilson, D. W. Foster-9th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 1329—1401.
6. Hawkins J. R. // J. Top. Endocrinol. — 1998. — Vol. 3. — P. 16—17.
7. Hines M. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 12, N 1. — P. 173—186.
8. Hort O. // — 1998. — Vol. 3. — P. 18—19.
9. Mayer-Bahlburg H. F. // Arch. Sex. Behav. — 1994. — Vol. 23, N 1. — P. 21—39.
10. Quattrin T. // G. Pediatr. Psychol. — 1990. — Vol. 15, N 6. — P. 699—709.
11. Slijper F. M., Drop S. L. et al. // Arch. Sex. Behav. — 1998. — Vol. 27. — P. 125—144.

Поступила 22.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2002

УДК 616.64+618.1]-007.1-036.868

Я. В. Кононова, Ю. В. Лозовая, Э. П. Касаткина

ПСИХОСЕКСУАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ЛОЖНЫМ МУЖСКИМ ГЕРМАФРОДИТИЗМОМ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) РМАПО, Москва

С целью оценки психосексуальной адаптации больных гермафродитизмом в избранном поле исследованы основные психосексологические параметры: половое самосознание, половая роль и половые ориентации. Обследовано 36 пациентов от 11 до 43 лет с наиболее часто встречающимися вариантами ложного мужского гермафродитизма, из них 15 человек с дефицитом 5 α -редуктазы были зарегистрированы и воспитывались в мужском паспортном поле и 21 пациент со смешанной дисгенезией гонад (13 были зарегистрированы в мужском и 8 — в женском паспортном поле). У пациентов с дефицитом 5 α -редуктазы и смешанной дисгенезией яичек не обнаружено нарушений полового самосознания, половой роли и половых ориентаций, в то время как у пациентов со смешанной дисгенезией гонад, зарегистрированных в женском паспортном поле, выявлена маскулиновая половая роль, не соответствующая избранному полу.

Psychosexual adaptation of hermaphrodites in selected field was evaluated by the following parameters: sexual self consciousness, sexual role, and sexual orientations. Thirty-six patients aged 11-43 years with the most incident variants of false male hermaphroditism (FMH) were examined; 15 of these with 5- α reductase deficiency were registered and brought up as men, and 21 were patients with mixed gonadal dysgenesis, 13 of whom were registered as men and 8 as women. No disorders in sexual self consciousness, sexual role, and sexual orientation were detected in the patients with 5- α reductase deficiency and mixed testicular dysgenesis. Masculine sexual role not corresponding to selected sex was detected in the patients with mixed gonadal dysgenesis registered as women.

Реабилитация больных с интерсексуальным строением гениталий с целью адаптации их в обществе является наиболее важной и в то же время наиболее сложной задачей в проблеме гермафродитизма. Основная задача реабилитации сводится к выбору паспортного пола, формированию фенотипа и психосексуального статуса, соответствующего избранному полу [1, 3, 10, 11]. Основными составляющими психосексуального статуса являются половое самосознание, половая роль и психосексуальная ориентация. Половое самосознание (половая идентичность, половая аутоидентификация) — это осознанная принадлежность индивида к определенному полу. Половая роль (полоролевое поведение) — это публичное выражение половой идентичности, соответствующее принятым в обществе нормативам и обеспечивающее индивиду принадлежность к определенному полу в глазах окружающих. Психосексуальная ориентация подразумевает выбор объекта полового влечения [2, 4, 12].

В физиологических условиях формирование психосексуального статуса происходит под действием как биологических, так и социально-психологических факторов, которые с разной интенсивностью влияют на разных этапах психосексуального развития [2—4, 10, 12]. Важнейшим биологическим фактором, закладывающим основу формирования полового самосознания и полоролевого поведения человека, является половая дифференцировка мозга [3—5, 12—14]. Решающую роль в процессе дифференцировки мозга, как и в формировании наружных гениталий будущего мальчика, играют половые гормоны фетальных яичек. Так, достаточный уровень андрогенов во внутриутробном периоде определяет формирование мужского фенотипа и мужского характера дифференцировки мозга, а их отсутствие — женского фенотипа и женского типа дифференцировки мозга [3, 4, 10, 14, 16]. Однако у человека существенная роль в фор-

мировании психосексуального статуса отводится социально-психологическим факторам [1—4, 8, 12]. Наиболее важными социально-психологическими факторами являются половое воспитание ребенка и самовоспитание [2, 3, 9, 10, 12]. Существенное значение для формирования характера полового воспитания имеет оценка пациентом своего внешнего вида в плане соответствия его определенному полу [1, 3, 9—12].

У пациентов с ложным мужским гермафродитизмом (ЛМГ) в силу нарушенной продукции андрогенов или чувствительности к ним и, следовательно, дефицита действия андрогенов в период внутриутробной жизни происходит неполная маскулинизация гениталий и структур мозга, ответственных за формирование полового самосознания и полоролевого поведения человека. Из этого можно сделать очень важный в практическом плане вывод: о степени маскулинизации половой дифференцировки мозга можно косвенно судить по степени андрогенизации наружных половых органов ребенка [12, 14].

В постнатальном периоде формирование основных психосексологических параметров у больных гермафродитизмом, как и у здоровых лиц, происходит под влиянием социально-психологических факторов. Следует отметить, что у детей с дефектами половой дифференцировки мозга социально-психологические факторы играют особо важную роль в плане окончательного формирования психосексуального статуса. Можно надеяться, что хорошо продуманная система организации социально-психологической помощи, включающая в себя пожизненное диспансерное наблюдение эндокринологом, психологом и хирургом, у подобных больных может нивелировать дефекты половой дифференцировки мозга. С этой целью при определении характера реабилитационных мероприятий необходимо решить следующие вопросы: выбор пас-

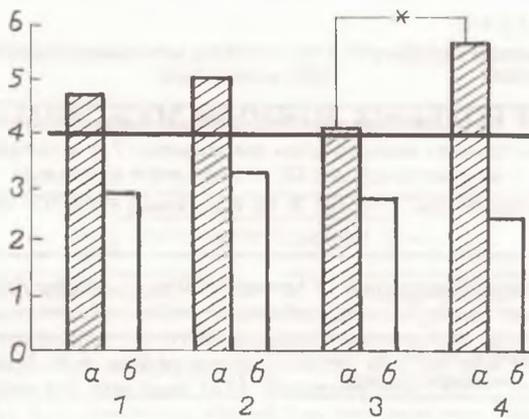


Рис. 1. Половое самосознание пациентов, зарегистрированных в мужском поле.

Здесь и на рис. 2, 3: по осям ординат — баллы; по осям абсцисс: здесь и на рис. 2: 1 — 1-я группа; 2 — контроль; 3 — 2-я группа; 4 — контроль; здесь и на рис. 2, 3: а — маскулинность; б — фемининность. Звездочка — достоверность различий при $p < 0,05$.

портного пола, характер и сроки проведения хирургической реконструкции половых органов, характер и сроки проведения, если в этом есть необходимость, заместительной гормональной терапии.

Своевременное решение этих задач поможет сформировать у близких родственников, информированных о наличии врожденной патологии у ребенка, веру в правильность избранного пола, а самому больному позволит не сомневаться в принадлежности к определенному полу. Только при соблюдении этих условий психосексуальное воспитание ребенка будет правильным и, следовательно, у него сформируется стойкое половое самосознание, соответствующее избранному полу, и в соответствии с этим — характер полового поведения пациента и его психосексуальная ориентация. Данные литературы по психосексуальной адаптации больных ЛМГ скудны и весьма разноречивы [1, 9, 10, 15, 16].

Материалы и методы

С целью оценки психосексуальной адаптации было обследовано 36 пациентов с наиболее часто встречающимися формами ЛМГ от 11 до 43 лет. Все больные с дефицитом 5 α -редуктазы (15 человек) были зарегистрированы в мужском социальном поле. Из 21 обследованного со смешанной дисгенезией яичек 13 зарегистрированы в мужском поле, 8 — в женском.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — 17 подростков от 11 до 17 лет, зарегистрированных в мужском поле (средний возраст $13,4 \pm 0,06$ года); 2-я — 11 взрослых от 18 до 43 лет, зарегистрированных в мужском поле (средний возраст $25,7 \pm 0,2$ года); 3-я — 8 пациентов от 10 до 18 лет со смешанной дисгенезией яичек, зарегистрированных в женском паспортном поле (средний возраст $14,6 \pm 0,2$ года).

В контрольную группу вошло 10 практически здоровых мальчиков в возрасте от 13 до 15 лет (средний возраст $14 \pm 0,9$ года), 40 мужчин (сред-

ний возраст $25 \pm 0,02$ года) и 10 девочек в возрасте от 11 до 15 лет (средний возраст $14,5 \pm 0,9$ года).

С целью исследования психосексуального статуса были использованы следующие психологические методики: 1) "Фигура, поза, одежда" — модифицированная методика, предложенная Д. К. Саламовой (1998 г.), которая позволяет исследовать отношение пациента к собственной внешности и ее соответствие мужскому или женскому образу, а также особенности внешности идеального сексуального партнера [6]; 2) "Маскулинность и фемининность" — модифицированная методика, предложенная Н. В. Дворянчиковым (1997 г.), которая позволяет оценить степень выраженности маскулильных и фемининных черт самого пациента, а также особенности характера идеального сексуального партнера [7].

Оценку статистической значимости различий между группами проводили с использованием *t*-теста Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследование полового самосознания проводили путем клинического интервью и подтверждали данными психологического теста "Фигура, поза, одежда", позволяющего выявить, с каким полом идентифицирует себя пациент по внешнему виду. Результаты данного теста у пациентов, зарегистрированных в мужском паспортном поле, выявили преобладание маскулильных характеристик над фемининными. Следовательно, обследуемые мужчины идентифицируют себя по внешним признакам с мужскими персонажами. Таким образом, половое самосознание всех наблюдаемых нами пациентов, зарегистрированных в мужском паспортном поле, соответствовало избранному полу. Степень маскулинности полового самосознания пациентов 1-й группы (подростки) не отличалась от таковой в группе контроля. В то же время пациенты 2-й группы (взрослые) в меньшей степени идентифицировали себя с мужчинами, чем пациенты контрольной группы ($p < 0,05$) (рис. 1).

Исследование полоролевого поведения по особенностям внешности путем проведения теста "Фигура, поза, одежда" у пациентов с ЛМГ, зарегистрированных в мужском поле, выявило, что пациенты 1-й группы (подростки), воспитанные в мужском поле, по фигуре, позе и одежде соотносят себя с образом мужчины, что полностью соответствует данным, полученным в контрольной группе. Степень выраженности маскулильных и фемининных признаков при оценке собственной внешности пациентов 2-й группы (взрослые), воспитанных в мужском поле, не достигает уровня контрольной группы.

Исследование полоролевого поведения по особенностям характера у пациентов, воспитанных в мужском паспортном поле, путем проведения теста "Маскулинность и фемининность", выявило преобладание маскулильных черт характера над фемининными как у подростков, так и у взрослых. Таким образом, половая роль пациентов, воспитанных в мужском поле, в целом соответствовала избранному полу. В 1-й группе (подростки) степень

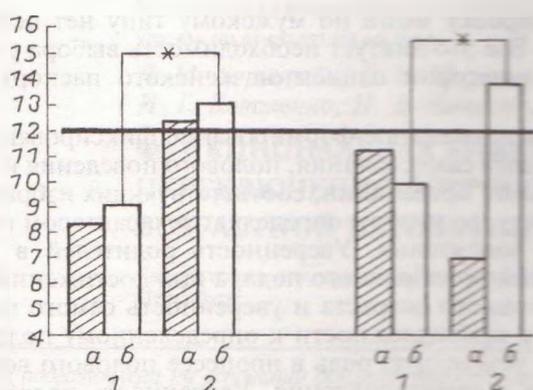


Рис. 2. Особенности внешности идеального сексуального партнера для пациентов, зарегистрированных в женском поле.

маскулинности не отличалась от таковой в группе контроля, в то время как у пациентов 2-й группы (взрослые) отмечалась большая выраженность маскулинных черт характера, в том числе агрессивных, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

Исследование психосексуальной ориентации включало в себя оценку сексуальной привлекательности партнера по особенностям характера и внешности. При исследовании особенностей характера идеального сексуального партнера у всех пациентов, воспитанных в мужском поле, выявлена правильная, гетеросексуальная половая ориентация. Это подтверждается выраженностью фемининных черт характера у идеального сексуального партнера как в 1-й, так и во 2-й группе, что соотносится с данными исследования половой ориентации в контрольных группах.

Оценка половой ориентации по особенностям внешности идеального сексуального партнера выявила, что для всех обследуемых пациентов, воспитанных в мужском паспортном поле (1-я и 2-я группы), внешние признаки не являются решающими при выборе идеального сексуального партнера. Степень выраженности маскулинных и фемининных особенностей внешности привлекательного с сексуальной точки зрения образа не достигает значимого уровня. В то же время для пациентов контрольных групп фемининность внешности партнера является значимой при выборе объекта сексуального влечения (рис. 2).

Итак, половое самосознание, полоролевое поведение и психосексуальная ориентация у всех наблюдаемых нами пациентов с ЛМГ, воспитанных в мужском паспортном поле, имели маскулинный характер. В группе подростков уровень маскулинизации психосексуального статуса был идентичен контролю. Группа взрослых пациентов отличалась от контроля несколько менее выраженной степенью маскулинности полового самосознания и в то же время гипермаскулинными (агрессивными) чертами характера. Причина подобных отклонений, возможно, обусловлена дефектами терапии. Так, у большинства пациентов хирургическая и гормональная коррекция проводилась с опозданием и (или) была неадекватной. Данное обстоятельство не позволило сформировать у этих пациентов в нужные сроки фенотип наружных гениталий и

адекватный уровень развития вторичных половых признаков, полностью соответствующих нашему представлению о мужском поле. Вполне вероятно, что это и явилось причиной некоторых особенностей психосексуальной адаптации у наблюдаемых нами мужчин.

Исследование полового самосознания пациентов со смешанной дисгенезией яичек (3-я группа), зарегистрированных в женском поле, выявило, что оно соответствовало избранному полу. Пациенты данной группы по внешним характеристикам идентифицируют себя с женщиной, так же как женщины из группы контроля, что подтверждается преобладанием фемининных характеристик над маскулинными. Вместе с тем выраженность фемининных признаков при оценке собственной внешности по фигуре у пациентов данной группы меньше, чем в группе контроля ($p < 0,01$).

Исследование половой роли по особенностям характера выявило, что пациенты 3-й группы, зарегистрированные в женском поле, обладают большей выраженностью маскулинных черт характера по сравнению с фемининными. Таким образом, полоролевое поведение пациентов, воспитанных в женском поле, носит маскулинный характер и, следовательно, не соответствует избранному женскому полу, в то время как в контрольной группе половая роль фемининна, что отражено в преобладании фемининных черт характера над маскулинными ($p < 0,05$) (рис. 3). Маскулинная половая роль обследуемых пациентов проявлялась в таких особенностях характера, как самостоятельность, склонность к лидерству, предпочтение мужской одежды.

При исследовании половых ориентаций пациентов 3-й группы выявлено следующее: в качестве идеального сексуального партнера они предпочитают мужчину, что демонстрирует выраженность маскулинных черт характера у идеального сексуального партнера. Оценка сексуальной привлекательности идеального сексуального партнера по внешним признакам показала, что для пациентов 3-й группы, зарегистрированных в женском поле, как и в контрольной группе, сексуально привлекательным является образ, обладающий маскулинной внешностью.

Итак, у пациентов со смешанной дисгенезией яичек, воспитанных в женском паспортном поле,

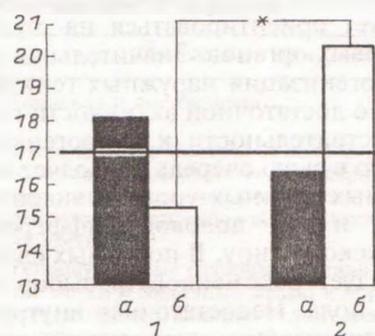


Рис. 3. Половая роль пациентов, зарегистрированных в женском поле: особенности характера.

1 — 3-я группа; 2 — контроль.

половое самосознание и психосексуальная ориентация были женского типа, однако полоролевое поведение (половая роль) этих "женщин" характеризовалось как маскулинное. Вероятно, у данной категории больных это можно объяснить более высоким уровнем андрогенов, чем тот, который обычно имеет место у здорового плода женского пола в период половой дифференцировки мозга. И все же уровень андрогенов был не настолько высок, чтобы помешать формированию женского типа полового самосознания и половой ориентации. Относительно невысокий уровень андрогенов у этих больных подтверждается выбором у них женского паспортного пола в соответствии с более феминным типом строения наружных гениталий, чем у пациентов с тем же диагнозом, зарегистрированных в мужском поле. Однако и этого уровня андрогенов оказалось достаточно, чтобы помешать формированию женского типа полоролевого поведения. В то же время нельзя полностью исключить у данной категории лиц влияния на характер полового поведения и особенностей социально-психологических факторов (полового воспитания и самовоспитания). Характер этих факторов, как известно, во многом зависит от качества проводимой терапии и возможности достижения определенного уровня соответствия внешних признаков избранному полу. Допущенные в процессе реабилитации этих больных ошибки вполне могли быть причиной неправильного формирования социально-психологических факторов: полового воспитания и самовоспитания. Следовательно, маскулинные черты поведения в данном случае можно объяснить, с одной стороны, более высоким уровнем андрогенов в период внутриутробной жизни, чем это необходимо для дифференцировки мозга по женскому типу, с другой — дефектами терапии, приведшими к нарушению формирования полового воспитания и самовоспитания.

Заключение

Представленные данные подтверждают возможность психосексуальной адаптации больных гермафродитизмом в обществе при соблюдении двух основных условий: выбора паспортного пола в раннем возрасте и четкого полового воспитания (самовоспитания) в избранном поле.

У больных ЛМГ при выборе паспортного пола, после определения нозологической формы заболевания, следует ориентироваться на строение наружных половых органов. Значительная внутриутробная андрогенизация наружных гениталий свидетельствует о достаточной активности гонад и сохранной чувствительности к андрогенам тканей-мишеней. Это в свою очередь позволяет надеяться, что у подобных больных уровень андрогенов был достаточным и для половой дифференцировки мозга по мужскому типу. В подобных случаях, безусловно, следует рекомендовать выбор мужского паспортного пола. Недостаточная внутриутробная андрогенизация наружных гениталий свидетельствует либо о значительном повреждении гонад, либо о нарушении чувствительности к андрогенам. В подобных случаях надеяться на полноценную диффе-

ренцировку мозга по мужскому типу нет оснований. Все это диктует необходимость выбора у данной категории пациентов женского паспортного пола.

Окончательное формирование фиксированного полового самосознания, полового поведения и сексуальной ориентации, соответствующих избранному полу, во многом определяется характером полового воспитания. Уверенность родителей в правильности избранного пола, а при достижении определенного возраста и уверенность самого пациента в принадлежности к определенному полу играют решающую роль в процессе полового воспитания и самовоспитания. Уверенность подобного плана может сформироваться лишь в том случае, если фенотип ребенка в процессе реабилитационных мероприятий на любом этапе жизни будет соответствовать избранному полу. Все это диктует необходимость для каждого больного с интерсексуальными гениталиями после определения паспортного пола определить характер и сроки реабилитационных мероприятий (хирургической и гормональной коррекции пола) и четко соблюдать намеченный план. Только при соблюдении этих условий, учитывающих влияние как биологических, так и социально-психологических факторов на психосексуальное поведение, можно быть уверенным в том, что каждый больной с нарушением половой дифференцировки может адаптироваться в психосексуальном плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко Л. И. Принципы реабилитации больных с интерсексуализмом в гражданском поле: Автореф. дис. ... канд. мед наук. — М., 1990.
2. Васильченко Г. С. Частная сексопатология. — М., 1983. — Т. 2.
3. Касаткина Э. П. // Материалы республиканского совещания главных детских эндокринологов. — Смоленск, 1999. — С. 132.
4. Мастерс У., Колонди Р. Основы сексологии: Пер. с англ. — М., 1999.
5. Резников А. Г. // Гормоны и половая дифференцировка мозга. — М., 1988. — С. 124—146.
6. Саламова Д. К., Ениколопов В. П., Дворянчиков Н. В. // Журн. практ. психол. — 2000. — № 10—11. — С. 87—103.
7. Ткаченко А. А., Введенский Г. Е., Дворянчиков Н. В. // Судебно-сексологическая экспертиза. — М., 1998. — Т. 1. — Гл. 4.
8. Bandura A. // Handbook of socialization Theory and Research. — Chicago, 1969. — P. 213—262.
9. Berenice B. M., Marlen I., Eline M. F. et al. // Medicine. — 1996. — Vol. 75, N 2. — P. 64—76.
10. Chanika Phornphutkul, Anne Fausto-Sterling, PhD Philip A. Gruppuso M. // Pediatrics. — 2000 — Vol. 106, N 1. — P. 1—5.
11. Dimond M., Sigmudson H. K // Arh. Pediatr. Adolesc. Med. — 1997. — Vol. 151. — P. 298—304.
12. Grumbach M. M., Conte F. // Williams Textbook of Endocrinology / Eds J. W. Wilson, D. W. Foster. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998. — P. 1329—1401.
12. Kula K., Sowikowska-Hilczner J. // Przegl. Lek. — 2000. — Vol. 57, N 1. — P. 41—44.
13. Hines M. // Abnormal sexual development and psychosexual issues. Baillieres Clin. Endocrinol Metab. — 1998. — Vol. 12, N 1. — P. 173—189.
15. Slijper F. M., SL. Drop J. S. et al. // Arh. Sex. Behav. — 1998. — Vol. 27. — P. 125—144.
16. Wilson J. D. // Endocr. Rev. — 1999. — Vol. 20, N 5. — P. 726—737.

Поступила 22.01.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616-006.04-092:577.175.641-092.2

Л. М. Берштейн, Е. В. Цырлина, Т. Е. Порошина, В. Б. Гамаюнова, Д. А. Васильев, И. Г. Коваленко, Н. В. Бычкова

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ БИВАЛЕНТНОСТЬ ЭСТРОГЕНОВ И ФЕНОМЕН ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ЭСТРОГЕННОГО ЭФФЕКТА: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНОЙ ПАТОЛОГИИ¹

Лаборатория онкоэндокринологии НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Работа подготовлена на основании доклада, представленного на 4-м Российском конгрессе эндокринологов. Апробирована экспериментальная модель, с помощью которой изучены факторы, модифицирующие утеротропное действие эстрогенов таким образом, что при этом: а) усиливается ДНК-повреждающее действие этих гормонов и ослабляется их гормональный эффект; б) отмечается лишь усиление генотоксического компонента в действии эстрогенов. На этом основании подтверждается представление о существовании соответственно полного и неполного варианта "феномена переключения эстрогенного эффекта" и высказывается предположение о его связи с одновременным возрастным нарастанием частоты заболеваний, являющихся следствием как дефицита эстрогенов, так и избыточной эстрогенной стимуляции.

This paper is based on the report presented at the 4th Russian Congress of Endocrinology. An experimental model is tried; using this model, we studied factors modifying the uterotrophic effects of estrogens so that (1) the DNA-damaging effects of these hormones are stimulated and their hormonal effect attenuated and (2) only the genotoxic component in the estrogen effect is stimulated. This corresponds to existence of two types (complete and incomplete) of the estrogen effect switching (EES). EES is hypothesized to be related to the simultaneous age-associated increase in the incidence of diseases resulting from estrogen deficiency (due to decrease of hormonal component) or excessive stimulation (due to genotoxic effect of estrogens).

Эстрогены относятся к числу гормонов, которые "следовало бы выдумать, если бы их не было" [1]. Понятно, что так можно говорить лишь о соединениях, чей недостаток в организме весьма заметен и приводит к серьезным последствиям. Действительно, целый ряд заболеваний, выявляемых в период менопаузы (в первую очередь сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с гиперлипидемией, остеопороз, некоторые проявления старческой деменции и т. д.) развиваются и/или прогрессируют на фоне эстрогенодефицита. С другой стороны, по мере старения регистрируется все большее число заболеваний, существенным стимулом для развития которых является избыточная эстрогенная стимуляция: к их числу следует отнести прежде всего некоторые эстрогензависимые опухоли, в частности рак эндометрия и молочной железы.

Если придерживаться представления о том, что вышеупомянутые патологические процессы, которыми в значительной степени определяется/ограничивается продолжительность жизни современного человека, в действительности есть следствие, с одной стороны, дефицита эстрогенов, а с другой, — их избытка, то естественно возникает вопрос, каким образом совмещаются столь разные "векторы" и как они приводят к одновременному возрастному нарастанию частоты заболеваний, характеризующихся прямо противоположной зависимостью от эстрогенов. Задача настоящей работы (основанной на материалах доклада, представленного на 4-м Российском конгрессе эндокринологов) состоит в том, чтобы попытаться дать один из возможных от-

ветов, разрешающих эту дилемму. В основе развиваемой точки зрения лежит представление о бифункциональности эстрогенов и о формировании на ее основе и под влиянием некоторых дополнительных условий так называемого "феномена переключения эстрогенного эффекта" (ФПЭ).

Своеобразная двойственность эстрогенов способна проявляться и проявляется различными способами, далеко не полной иллюстрацией чего может служить табл. 1. В интересах дела и краткости изложения перейдем сразу к заключительному пункту этой таблицы, в определенном смысле отражающему суть обсуждаемой проблемы, а именно к вопросу о том, что следует понимать под гормональным и генотоксическим эффектом эстрогенов и почему исследование этих их свойств представляет несомненную важность.

В данном отношении необходимо отметить, что эстрогены характеризуются определенным своеоб-

Таблица 1

Примеры бифункциональности эстрогенов

Процесс	Способ(ы) его выражения
Производство эстрогенов	Гонадная и внегонадная
Воздействие на клетку (генотоксическое/негенотоксическое)	Отсроченное и быстрое (в основе чего лежит существование соответственно ядерных и мембранных эстрогенных рецепторов, а также вне-рецепторных способов воздействия эстрогенов на клетку)
Эффекты и последствия (А)	Репродуктивные (например, влияние на развитие матки и молочных желез) и нерепродуктивные (например, влияние на липидный обмен или деятельность центральной нервной системы)
Эффекты и последствия (Б)	Гормональный (эндокринный): например, увеличение массы матки) и генотоксический (повреждение ДНК)

¹Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 00-04-48512).

разием во влиянии на чувствительные к ним ткани, что является одной из ключевых проблем для понимания путей реализации процессов эстрогенопосредованного роста в органах репродуктивной системы. В матке эти гормоны способны вызывать пролиферативный ответ, сопровождающийся экспрессией значительного числа генов и кодируемых ими белков (к их числу относятся, в частности, пероксидаза и рецепторы прогестерона). Считается, что обычно эффект эстрогенов опосредуется их взаимодействием с одноименными рецепторами и не сопровождается повреждением ДНК. Действительно, в условиях, которые принято считать нормальными или физиологическими, продемонстрировать ДНК-повреждающий эффект так называемых классических эстрогенов удается далеко не всегда. В то же время в последние два десятилетия накапливается все большее число наблюдений, подтверждающих представление о том, что вовлечение эстрогенов в процесс гормонального канцерогенеза сводится к исполнению ими роли факторов не только промоции (в первую очередь усиленной пролиферации), но и инициации, способных прямо или опосредованно (в частности, через образование свободнорадикальных продуктов обмена производных классических эстрогенов — так называемых катехолэстрогенов) повреждать ДНК. Как следствие это явилось основанием для выделения 2 основных типов гормонального канцерогенеза: промоторного и генотоксического [2, 7]. Естественно, возникает вопрос об условиях или воздействиях, способствующих повышению доли генотоксического компонента в общем эффекте эстрогенов (в частности, на ткань матки), так как под влиянием этих факторов могут "складываться" как тип гормонального канцерогенеза, так и биологические свойства возникающих гормонозависимых опухолей, которые в случае превалирования индуцированных гормонами генотоксических повреждений отличаются менее благоприятным клиническим течением [2].

В поисках решения данной проблемы, представляющей несомненную значимость и для различных аспектов фундаментальной эндокринологии, мы разработали и использовали экспериментальную модель, позволившую оценить и сопоставить выраженность гормонального (эндокринного) и генотоксического эффекта эстрогенов и изменение соотношения этих эффектов под влиянием разнообразных модифицирующих факторов. В числе этих факторов были апробированы комбинированные с эффектом эстрадиола воздействия табачного дыма, различных концентраций этанола и различных доз гамма-облучения всего тела. С другой стороны, параллельно предпринималась попытка репарировать возникающие изменения с помощью средств, которые реально или предположительно обладают антигенотоксическими свойствами.

Материалы и методы

Было использовано более 350 крыс-самок разведения питомника "Рапполово". В типичном эксперименте крысам (имевшим в начале опыта возраст 2,5—3 мес) спаивали обычную питьевую воду или

5% раствор этанола в течение 4 мес. Среди других средств воздействия использовали следующие: а) влияние обработки табачным/сигаретным дымом (в специальной пластиковой камере, 5 раз в неделю, длительность сеанса 90 мин); б) спаивание 15% раствора этанола (с помощью которого в противоположность "обычному" 5% раствору моделируется ситуация, эквивалентная состоянию хронического алкоголизма); в) однократное тотальное облучение тела в дозе 0,2 Гр за 2 мес до конца эксперимента (так называемая "меньшая доза облучения" — МД); г) то же воздействие в дозе 2 Гр ("большая доза облучения" — БД). За 2,5 нед до конца эксперимента всех крыс подвергали билатеральной овариэктомии и в течение 11 дней, предшествующих завершению опыта, животные получали по 2 мкг/день эстрадиола внутримышечно. Следует отметить, что перед началом каждого опыта всех крыс подразделяли на 7 групп. Крысы, вошедшие в 2-ю группу, служили "контролем" (эстрадиол), а животных 2—7-й группы в качестве основного компонента подвергали тому или иному из вышеупомянутых воздействий в комбинации с эстрадиолом. Кроме того, крысам 3-й группы с 1-го дня эксперимента 5 раз в неделю вводили N-ацетилцистеин (100 мг/кг массы тела внутрь с помощью зонда), 4-й — аскорбиновую кислоту (витамин С 50 мг/кг и альфа-токоферол, витамин Е 40 мг/кг внутримышечно), 5-й — мелатонин (1 мг/кг подкожно) и 6-й — карнозин (100 мг/кг внутривентриально). Крысы 7-й группы 5 раз в неделю плавали в развивающемся режиме (т. е. с постепенным увеличением длительности сеанса плавания от 5 до 60 мин). Утром последнего дня опыта крыс взвешивали (так же, как до начала опыта и перед овариэктомией) и декапитировали, быстро собирая кровь для определения в сыворотке концентрации эстрадиола радиоиммунологическим методом (наборы фирмы "Белорис", Беларусь) и холестерина энзимокolorиметрическим методом (наборы фирмы "Рэндокс", Англия). Матки выделяли, взвешивали, при необходимости гомогенизировали на холоду в физиологическом растворе или 0,05 М трис-буфере (рН 7,4) и делили на аликвоты для оценки содержания рецепторов прогестерона, активности эстрогензависимой пероксидазы гваяковым методом, содержания ядерной ДНК методом проточной цитометрии (доля клеток в S- и G₂M-фазах и индекс пролиферации и повреждения ДНК методом гель-электрофореза — (СОМЕТ-assay) в модификации, пригодной для клеток, изолированных из солидных тканей. Для оценки толщины интрамитоточного эпителиального слоя материал фиксировали в 10% формалине, заливали в парафин и проводили гистоморфометрический анализ. Для изучения возможного влияния исследуемых факторов на метаболизм эстрогенов у части крыс определяли активность эстрадиол-2-гидроксилазы в печени (поскольку в ткани матки активность этого фермента весьма низка). Содержание белка в гомогенатах ткани определяли методом Лоури. Результаты работы подвергали статистической обработке с расчетом *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна—Уитни (при отсутствии нормального распределения данных в сравниваемых группах). Необходимо лишний раз уточнить,

Таблица 2

Гормональный и ДНК-повреждающий эффект E_2 и его комбинации с этанолом ($M \pm m$)

Группа	Масса матки, мг	ПР, фМ/мг белка	Оценка COMET-assay		
			число, %	СДХ/1 клетка с кометой	СДХ/100 сосчитанных клеток
E_2	373 ± 21	365 ± 25	19,1 ± 9,1	3,6 ± 0,32	0,52 ± 0,2
E_2 + 5% этанол	378 ± 28	335 ± 28	38,6 ± 9,4	4,5 ± 0,30	2,4 ± 0,49*
E_2 + 15% этанол	336 ± 14	89 ± 37	32,9 ± 10,2	5,3 ± 1,1	3,5 ± 0,8
E_2 + 15% этанол	298 ± 11*	45 ± 8	83,1 ± 5,2*	9,8 ± 1,4*	8,8 ± 1,3*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: E_2 — эстрадиол, ПР — содержание рецепторов прогестерона в ткани матки.

СДХ — средняя длина хвоста кометы (в усл. ед.) при измерении в люминесцентном микроскопе.

* — $p < 0,05$ при сравнении с группой " E_2 " (эффекты 5% и 15% этанола исследовали в отдельных экспериментах).

В каждой группе в 1 опыте использовали 12—14 крыс.

что масса матки крыс, индукция в ней рецепторов прогестерона и активности пероксидазы, интенсивность пролиферации и толщина эпителия во внутренней выстилке матки рассматривались как показатели гормонального (эндокринного) эффекта эстрогенов, а результаты анализа "комет" свидетельствовали о степени повреждения ДНК (генотоксическом эффекте).

Результаты и обсуждение

Основные типичные данные, полученные в ходе исследования, представлены в табл. 2—3 (соответствующие сведения, характеризующие модифицирующее влияние табачного дыма на эффект эстрогенов, приведены в нашей предыдущей работе [5]). Как видно из табл. 2, 3, в зависимости от использованного средства воздействия его комбинация с эстрадиолом приводила к увеличению степени повреждения ДНК и/или к ослаблению гормонального эстрогенного эффекта. Кажущееся парадоксальным влияние больших доз облучения (меньший генотоксический эффект при комбинировании с эстрадиолом, чем при использовании меньших доз радиации — см. табл. 3) может быть объяснено более интенсивной стимуляцией репарации ДНК в первом случае [6]. Отметим также, что исследовать изолированное (без сопутствующего введения эстрадиола) влияние модифицирующего агента (например, этанола или облучения) на изучавшиеся параметры в условиях настоящего эксперимента было затруднительно, поскольку если эстрадиол не вводится, размеры маток у крыс, подвергнутых овариэктомии, оказываются малы и получить из них количество материала, достаточное для проведения COMET-assay без значимой технической ошибки, практически не представляется возможным. Для разрешения этих и некоторых других пограничных проблем был поставлен дополнительный опыт, в котором оценивали эндокринный и генотоксический эффект 3 доз эстрадиола — используемой обычно (2 мкг/день) и еще 2 доз, соответственно на порядок (0,2 мкг/день) и на 2 поряд-

Таблица 3

Гормональный и ДНК-повреждающий эффект E_2 и его комбинации с гамма-облучением ($M \pm m$)

Группа	Масса матки, мг	ПР, фМ/мг белка	Оценка COMET-assay		
			число, %	СДХ/1 клетка с кометой	СДХ/100 сосчитанных клеток
E_2	359 ± 26	195 ± 33	58,8 ± 13,1	47,1 ± 4,9	27,5 ± 7,1
E_2 + МД	341 ± 13	133 ± 3	87,1 ± 6,9	91,0 ± 17,5*	84,0 ± 19,3*
E_2 + БД	357 ± 14	91 ± 3*	74,2 ± 10,0	29,7 ± 4,2**	25,2 ± 4,7**

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой " E_2 "; ** — $p < 0,05$ по сравнению с группой " E_2 + МД".

ка (0,02 мкг/день) меньших. Основным выводом, который следует из суммирующей эти наблюдения табл. 4, сводится к тому, что дозозависимость присуша лишь гормональному эффекту эстрадиола и, следовательно, в индукции феномена переключения эстрогенного эффекта (см. также ниже) в действительности играет роль не столько концентрация эстрогена, сколько скорее всего вовлечение в процесс модифицирующих факторов.

Суммируя представленные наблюдения, следует прежде всего напомнить, что, как мы уже отмечали ранее [3], ФПЭ может обозначаться как полный (при котором как усилен генотоксический, так и ослаблен гормональный компонент эстрогенного действия) и неполный (при котором выявляется только усиление повреждения ДНК), и соответствующим же образом могут классифицироваться его индукторы. Действительно, под влиянием значительного числа изученных воздействий отмечено достоверное увеличение средней длины хвоста комет или их числа, что свидетельствовало о возрастании степени повреждения ДНК в исследованном материале. В ряде случаев это сопровождалось ослаблением гормонального эффекта эстрогенов, о чем можно было судить, в частности, по уменьшению содержания рецепторов прогестерона в ткани матки или массы последней (см. табл. 2—3) и работа [5]. Согласно полученным нами данным к числу полных индукторов упомянутого феномена следует относить продолжительное курение и мо-

Таблица 4

Содержание E_2 в крови и утеротропные эффекты E_2 при его внутримышечном введении в различных концентрациях в течение 11 дней ($M \pm m$)

Группа	Показатель			Число комет в ткани матки, %
	E_2 крови, пМ/л	Масса матки, кг	ПР, фМ/мг белка	
Контроль	299 ± 55	66 ± 4	12 ± 6	30,4 ± 9,8
E_2 (0,02 мкг/день)	241 ± 31	96 ± 3	42 ± 7	24,8 ± 9,2
E_2 (0,2 мкг/день)	385 ± 48	213 ± 16	93 ± 7	16,6 ± 13,3
E_2 (2,0 мкг/день)	435 ± 47*	288 ± 23*	157 ± 28*	388 ± 16,9

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с группой " E_2 (0,02 мкг/день)". В каждой группе 9—10 овариэктомированных 3-месячных крыс. В отношении данных о числе комет в группе "контроль" (где эстрадиол не вводили) — см. дополнительно текст.

Таблица 5

Классификация и индукторы феномена переключения эстрогенного эффекта (суммация накопленных экспериментальных данных)

Фактор (воздействие)	Вариант ФПЭ		
	неполный (Ген+)	полный (Горм-/Ген+)	отсутствует (Горм =/—)
Кратковременная обработка табачным дымом			X
Продолжительная обработка табачным дымом		X	
5% этанол	X		
15% этанол		X	
МД	X		
БД			X
Старение	В процессе изучения		

Примечание. Ген+: усиление генотоксического эффекта; Горм-/=: гормональный эффект ослаблен или не изменен.

делирующее состояние хронического алкоголизма спаивание крысам 15% этанола, а к числу неполных — потребление алкоголя в более умеренных концентрациях и однократное тотальное гамма-облучение животных в меньшей из 2 исследованных доз. Потенциальным индуктором того или другого варианта ФПЭ может явиться и постарение организма (табл. 5), что является в настоящее время предметом дальнейших исследований.

В отличие от особенностей устранения ФПЭ, индуцированного этанолом, когда наиболее эффективной формой воздействия оказывается сочетание N-ацетилцистеина с витаминами С и Е [3], коррекция модифицирующего действие эстрогенов влияния облучения достигается, по полученным нами данным, преимущественно под влиянием плавания и введения карнозина. В последнем случае, как оказалось, лишь карнозин препятствовал и ослаблению гормонального эффекта эстрадиола (при оценке по индукции рецепторов прогестерона), и усилению его ДНК-повреждающего действия. В совокупности это, скорее всего, свидетельствует как об определенных различиях в механизмах индукции феномена переключения эстрогенного эффекта под влиянием различных модифицирующих факторов, так и о разнообразии биохимических реакций, вовлекаемых в предупреждение развития ФПЭ. В частности, карнозин, который на протяжении многих лет рассматривался преимущественно как антиоксидант, является и природным антигликирующим агентом [4]. В этом отношении важно подчеркнуть, что усиление процессов гликозилирования, характерное для старения и реакции организма на облучение, возможно, так или иначе вовлечено и в процесс передачи эстрогенного сигнала [8].

Возвращаясь к началу настоящей работы и принимая во внимание полученные данные, можно сделать заключение о том, что одновременное нарастание по мере старения частоты заболеваний, связанных как с недостаточностью эстрогенов, так и с проявлениями избыточной эстрогенной стимуляции, может объясняться формированием в определенных условиях ФПЭ. Последний, как указано выше, характеризуется сочетанием ослабленных гормональных свойств эстрогенов с усилением их генотоксического эффекта. Таким образом, в условиях реального возрастного эстрогенодефицита относительное превалирование генотоксического компонента создает условия для развития тех заболеваний, для которых повреждение ДНК имеет ведущее, ключевое значение, в частности, для возникновения ряда гормонозависимых опухолей. Данное обстоятельство следует принимать во внимание при уточнении как подходов к профилактике эстрогениндуцированного канцерогенеза, так и групп лиц, которым показано или не показано проведение заместительной эстрогенотерапии в менопаузе [1].

Выводы

1. Апробирована экспериментальная модель, с помощью которой изучены факторы, модифицирующие утеротропное действие эстрогенов таким образом, что при этом: а) усиливается ДНК-повреждающее действие этих гормонов и ослабляется их гормональный эффект; б) отмечается лишь усиление генотоксического компонента в действии эстрогенов.

2. На этом основании подтверждается представление о существовании соответственно полного и неполного варианта ФПЭ и высказывается предположение о связи ФПЭ с одновременным возрастным нарастанием частоты заболеваний, являющихся следствием как дефицита эстрогенов, так и избыточной эстрогенной стимуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л. М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). — СПб, 1998.
2. Берштейн Л. М. Гормональный канцерогенез. — СПб, 2000.
3. Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Порошина Т. Е. и др. // Рос. физиол. журн. — 2001. — Т. 87, № 3. — С. 373—377.
4. Болдырев А. А. Карнозин. — М., 1998.
5. Berstein L. M., Tsyrlina E. V., Gamajunova V. B. et al. // Horm. Metab. Res. — 1999. — Vol. 31. — P. 27—30.
6. Feinendegen L. E. // Stem Cells. — 1995. — Vol. 13. — Suppl. 1. — P. 7—21.
7. Liehr J. G. // Eur. J. Cancer Prev. — 1997. — Vol. 6. — P. 3—10.
8. Tanaka N., Yonekura H., Yamagishi S. et al. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 25781—25790.

Поступила 13.03.01

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© В. А. ПЕТЕРКОВА, Н. Н. ВОЛЕВОДЗ, 2002

УДК 615.473.03:615.357.032

В. А. Петеркова, Н. Н. Волеводз

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ШПРИЦ-РУЧКИ "ГЕНОТРОПИН ПЕН 5.3" У БОЛЬНЫХ С СОМАТОТРОПНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

Целью исследования явилась оценка мультидозной инъекционной шприц-ручки для подкожного введения рекомбинантного гормона роста человека "Генотропин Пен 5.3". 15 больных с соматотропной недостаточностью использовали для введения гормона роста человека шприц-ручку нового поколения. Проведена оценка результатов анкетирования по специально разработанной анкете. Установлено, что ручка удобна в применении, новый дизайн ручки с дополнительным колпачком, прикрывающим иглу во время инъекции, позволяет избежать страха, дискомфорта при инъекции. Доказаны надежность и простота ее использования для лечения больных с соматотропной недостаточностью.

Multidose injection syringe pen "Genotropin Pen 5.3" for subcutaneous injections of recombinant human growth hormone (HGH) was evaluated in 15 patients with somatotrophic insufficiency using special questionnaires. The pen proved to be convenient, its new design with an extra cap covering the needle during injection helps reduce the fear and discomfort during injection. The pen is safe and simple to use and is recommended for the treatment of patients with somatotrophic insufficiency.

Основной целью в лечении соматотропной недостаточности у детей являются нормализация темпов физического развития и достижение удовлетворительных показателей конечного роста. Для лечения гипопитуитарного нанизма в качестве заместительной терапии используют гормон роста человека (чГР).

Начиная с 1958 г. во всех странах использовали исключительно препараты гормона роста, полученные экстрактым путем, из гипофизов трупов человека. Однако в дальнейшем, начиная с 1985 г., после регистрации в ряде стран тяжелого неизлечимого дегенеративного заболевания центральной нервной системы — болезни Крейтцфельда—Якоба, ведущей к летальному исходу, использование экстрактивных препаратов гормона роста было официально запрещено [1, 2].

С этого момента для лечения детей с соматотропной недостаточностью используются генно-инженерные препараты чГР, полностью идентичные чГР.

Наряду с переходом на новые препараты чГР модифицировались дозы и режимы введения чГР, усовершенствовались инъекционные системы для введения рекомбинантного чГР [3].

Известно, что в первые годы использования чГР его вводили внутримышечно. В начале 80-х годов было показано, что после подкожной инъекции гипопитуитарного чГР нарастание и снижение концентрации препарата в крови происходит более медленно, чем после внутримышечного введения [5]. В последующем это было подтверждено и в исследованиях с рекомбинантным чГР. Параллельно с переходом на подкожное введение была увеличена и кратность инъекций. Введение чГР 2—3 раза в неделю с помощью обычных шприцев не отвечало требованиям заместительной терапии, так как приводило к кратковременному сверхфизиологическому повышению уровня чГР в крови с последующим сохранением в течение нескольких дней его низких концентраций.

В настоящее время уже установлено, что ежедневный подкожный режим инъекций чГР приблизительно на 25% эффективнее внутримышечного введения 3 раза в неделю [1]. Также подкожный путь введения с использованием коротких игл и меньшей болезненностью при инъекции по сравнению с внутримышечным назначением оказался более предпочтительным для больных.

Вместе с тем оставался ряд неудобств, связанных с необходимостью приготовления раствора чГР перед каждой инъекцией самим больным. Это могло приводить к ошибкам дозировки препарата, а также требовало дополнительного времени. Дети с соматотропной недостаточностью ввиду перечисленных причин не могли самостоятельно производить инъекции. Кроме того, существовал риск инфицирования гепатитом, ВИЧ и др.

Поэтому дальнейшие разработки были связаны с созданием специальных инъекционных устройств, позволяющих упро-

стить ежедневные инъекции чГР, уменьшить страх перед инъекцией, повысив таким образом комплаентность больных.

Таковыми устройствами явились шприц-ручки. Они объединяли в себе несколько положительных свойств: использование картриджа, рассчитанного на несколько инъекций; высокую точность дозировки; удобство в применении; наличие тонких игл, значительно уменьшающих болезненность; возможность использования детьми для самостоятельного введения [3, 4].

В настоящее время существует ряд шприц-ручек, обладающих вышеперечисленными свойствами и различающихся некоторыми техническими особенностями.

Цель нашего исследования состояла в оценке мультидозной инъекционной шприц-ручки для подкожного введения рекомбинантного чГР "Генотропин Пен 5.3".

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 15 больных с соматотропной недостаточностью в возрасте от 9,1 до 16,4 года (средний возраст $12,4 \pm 3,2$ года). До начала исследования все больные получали лечение чГР как минимум в течение 4 лет с помощью различных шприц-ручек. В процессе исследования пациенты были переведены на шприц-ручку "Генотропин Пен 5.3" и получали лечение генотропином в дозе 0,03 мг (0,1 МЕ) на 1 кг массы тела ежедневно в виде однократной подкожной инъекции в 20—22 ч. Со всеми больными в рамках "Школы роста" было проведено специальное занятие по технике введения генотропина с помощью данной шприц-ручки.

"Генотропин Пен 5.3" представляет собой новое поколение шприц-ручек многократного использования. Она была создана компанией "Pharmacia" и введена в клиническую практику в 1999 г. Устройство ручки позволяет автоматически проводить смешивание гормона и растворителя в одном картридже. В соответствии с рекомендациями ВОЗ шприц-ручка отсчитывает дозу препарата не в единицах действия, а в миллиграммах. Каждый шток при повороте инъекционной кнопки соответствует 0,1 мг генотропина, что соответствует 0,3 МЕ, а максимальная доза составляет 2 мг (6 МЕ).

В расчете на пациентов-детей фирма разработала специальную цветовую окраску, красным цветом обозначив высвобождающую кнопку и указав двумя цветами инъекционную кнопку: желтым — для набора дозы, зеленым — для введения препарата. Кроме того, в комплекте к шприц-ручке предусмотрен специальный колпачок, прикрывающий иглу во время инъекции.

По специально разработанной в детском отделении ЭНЦ РАМН анкете по 5-балльной системе оценивали следующие показатели шприц-ручки "Генотропин Пен 5.3": удобство в применении, легкость набора дозы, легкость замены картриджа и

Результаты анкетирования больных с соматотропной недостаточностью по использованию шприц-ручки "Генотропин Пен 5.3" (число больных)

Критерий оценки	Баллы				
	1	2	3	4	5
Удобство в применении	0	0	0	1	14
Страх перед инъекцией	0	0	0	1	14
Легкость набора дозы	0	0	0	1	14
Коррекция неправильно набранной дозы	0	0	0	0	15
Легкость замены картриджа и игл	0	0	0	0	15
Безболезненность инъекций	0	0	2	12	1

игл, коррекцию неправильно набранной дозы, безболезненность инъекций, страх перед инъекцией. Также одной из задач исследования было сравнение данного инъектора с ранее применяемыми.

Результаты и их обсуждение

Ручка "Генотропин Пен 5.3" проста и надежна в обращении. Как показали результаты проведенного нами исследования, 14 пациентов сочли шприц-ручку очень удобной в обращении, 1 — удобной (см. таблицу). При сохранении обычной классической формы, такой же, как и у предыдущей ручки — "Генотропин Пен 16", различие цветов на ней делает ручку более привлекательной для детей и простой в обращении. Портативный размер шприц-ручки делает ее удобной ("по руке") и незаметной.

Всем пациентам понравился новый дизайн ручки с дополнительным колпачком, прикрывающим иглу во время инъекции. Использование этого колпачка позволяет избежать страха, дискомфорта перед инъекцией. Почти все больные (14 человек) не испытывали страха перед инъекцией.

При оценке легкости набора дозы 14 детей оценили этот показатель в 5 баллов (очень легко), 1 — в 4 балла (легко). Также

конструкция шприц-ручки предусматривает возможность простой коррекции неправильно набранной дозы.

В целом все больные не испытывали трудностей при замене картриджа и игл. Лишь на первом этапе 3 человека совершили однократные ошибки при смене картриджа.

При оценке болезненности проведения инъекций 1 пациент признал, что инъекции совсем безболезненны, 12 пациентов сочли их безболезненными, 2 — немного болезненными.

В анкете был вопрос: насколько удобнее, по вашему мнению, использование шприц-ручки "Генотропин Пен 5.3" по сравнению с ранее применяемыми инъекторами? 9 больных посчитали исследуемую шприц-ручку значительно более удобной, 4 пациента определили ручку как более удобную, 2 ребенка не отметили разницы в использовании различных шприц-ручек. Никто из исследуемой группы не назвал шприц-ручку "Генотропин Пен 5.3" менее удобной.

Заключение

Простота и удобство новой шприц-ручки позволяют пациентам максимально облегчить лечение основного заболевания. Упрощенный режим при использовании готового картриджа с генотропином не требует больших навыков, позволяет производить инъекции даже детям и исключает ошибки при наборе дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Тюльпанов А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. — М., 1998.
2. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности: Метод. рекомендации / Под ред. И. И. Дедова. — М., 1998.
3. Fedotti E. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab — 2001. — Vol. 14. — P. 497—501.
4. Gluckman P. D., Cutfield W. S. // Arch. Dis. Childh — 1991. — Vol. 66. — P. 686—688.
5. Jorgensen J. O., Moller J., Moller N. et al. // Hormone Res. — 1990. — Vol. 33. — Suppl. 4. — P. 77—82.

Поступила 05.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.252.349.03:616.379-008.64].036.8

В. А. Галенок, И. А. Кривошеева, О. В. Сазонова, Э. А. Едемская

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА "ГЛИДИАБ" В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Новосибирская государственная медицинская академия, муниципальная клиническая больница № 1 (главный врач В. Ф. Коваленко), Новосибирск

Отечественный препарат "Глидиаб" ("Акрихин", Россия) у 82% больных сахарным диабетом типа 2 обеспечивает контроль базальной и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина и С-пептида, нормализует показатели липидного обмена, АД, массу тела и процессы перекисного окисления липидов. Важное клиническое и патогенетическое значение имеет способность глидиаба предотвращать избыточную продукцию инсулина. Возможно, к улучшению инсулин-рецепторного взаимодействия и повышению чувствительности к инсулину приводит увеличение активности антиоксидантной защиты. Глидиаб удобен в применении, хорошо переносится больными, доступен и может быть рекомендован для лечения больных сахарным диабетом типа 2.

Russian drug glydiab (Akrikhin, Russia) regulates basal and postprandial glycemia, glycated hemoglobin, and C peptide, normalizes lipid metabolism, arterial pressure, body weight, and lipid peroxidation in 82% patients with type 2 diabetes mellitus. An important clinical and pathogenetic characteristic of glydiab is prevention of excessive insulin production. Presumably, activation of antioxidant defense leads to improvement of insulin receptor interactions and insulin sensitivity. Glydiab is easy to use, well tolerated, easily available, and is recommended for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Сосудистые осложнения сахарного диабета (СД) являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности. Единственной возможностью предупреждения развития диабетических ангиопатий являются контроль гликемии и компенсация углеводного обмена. В исследовании UKPDS [8] у больных СД типа 2 интенсивный контроль за уровнем глюкозы с применением гипогликемических препаратов для приема внутрь был эффективным в отношении микрососудистых осложнений, час-

тота которых снизилась на 25% ($p = 0,0099$). Стало очевидным, что интенсивная терапия — вполне осуществимая задача для практического здравоохранения.

При расширении терапевтического арсенала антидиабетических препаратов с целью максимально полной компенсации и улучшения качества жизни больных следует учитывать, что основными патогенетическими факторами развития СД типа 2 являются инсулинорезистентность и нарушение секреции инсу-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД типа 2, получавших глидиаб

Показатель	Подгруппа больных	
	1-я	2-я
Пол, м/ж	8/12	6/8
Возраст, годы	46.4 ± 4.9	48.3 ± 6.7
Длительность СД, годы	2.1 ± 0.9	3.4 ± 1.2
ИБС, +/-	6/14	4/10
ГБ, 0/1/2/3	3/7/3/4	0/2/8/4
ДР, -/1/2/3	4/5/6/5	2/1/6/5
ДН, +/-	18/2	10/4

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца: (-) — нет клинических проявлений; (+) — разные клинические формы ИБС; ГБ — гипертоническая болезнь: 0 — оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД; 1, 2, 3 — степени АД; ДР — диабетическая ретинопатия: (-) — нет клинических проявлений, 1 — непролиферативная стадия, 2 — пролиферативная стадия, 3 — пролиферативная стадия; ДН — диабетическая нефропатия: (-) — нет клинических проявлений, (+) — клиническая нефропатия.

лина [1, 2]. Предотвращение гиперинсулинемии позволит избежать увеличения массы тела, повысить чувствительность рецепторов к инсулину, снизить этерификацию свободных жирных кислот в печени, синтез липопротеидов очень низкой плотности, реабсорбцию натрия, уменьшить риск артериальной гипертензии.

Таким образом, адекватность сахаропонижающей терапии остается крайне актуальной, поскольку гипергликемия является пусковым фактором многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений [3, 6]. В лечении СД типа 2, помимо диетотерапии, комплекса физических упражнений и обучения больного принципам самоконтроля, большое внимание уделяется медикаментозной коррекции. В настоящем сообщении представлены результаты лечения больных СД типа 2 производным сульфонилмочевины II поколения — глидиабом (международное непатентованное название "Гликлазид") производства химико-фармацевтического комбината "Акрихин" (Россия). В 1 таблетке глидиоба содержится 80 мг активного вещества гликлазида; препарат принимают внутрь 2 раза в день (утром и вечером) за 30 мин до еды. Глидиаб разрешен для лечения больных СД типа 2 фармакологическим комитетом Минздрава РФ 23 марта 2000 г. (приказ № 4).

Целью настоящей работы явились исследования по изучению влияния препарата "Глидиаб" на состояние углеводного и липидного обмена, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты, микроциркуляции у больных СД типа 2.

Материалы и методы

Глидиаб использовали для лечения 34 больных СД типа 2 (14 мужчин и 20 женщин, возраст 40—59 лет) с длительностью заболевания до 5 лет. Для оценки сердечно-сосудистых осложнений использовали анкету ВОЗ (1996). Наряду с общепринятыми клиническими и лабораторными методами обследования (гликемический профиль в течение суток, расчет индекса массы тела, печеночные тесты, проба Реберга, офтальмологическое обследование и исследование сосудов ног — доплерография, ЭКГ) определяли уровень HbA_{1c} и концентрацию малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой спектрофотометрическим методом. Антиоксидантную защиту оценивали по уровню супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. Проводили также определение уровня липидов: общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Для оценки способности синтезировать эндогенный инсулин определяли уровень С-пептида радиоиммунным методом [5]. В зависимости от степени декомпенсации углеводного обмена больных разделили на 2 подгруппы: 1-я — больные с уровнем $HbA_{1c} < 12,5\%$; 2-я — с уровнем $HbA_{1c} > 12,5\%$.

Глидиаб назначали дополнительно к проводимой терапии, включавшей в себя диету, рекомендации по здоровому образу

жизни (обучение в школе для больных СД), медикаментозную коррекцию артериального давления (АД) и нарушений сердечного ритма (ингибиторы АПФ и кальциевых каналов, β -блокаторы). Длительность курса лечения глидиабом составила 3 мес. В течение первых 10—12 дней препарат назначали 2 раза в сутки в дозе 80—160 мг (1—2 таблетки), окончательную корректировку дозы в зависимости от уровня гликемии проводили через 4—8 нед; результаты исследований соотносили с контрольными показателями Европейской группы по изучению СД [1].

Согласно протоколу исследований, отбор больных проводили при условии согласия больного и без предшествующего лечения гликлазидом; использовали модель одной группы (Single Group Design); результаты лечения больного сравнивали с его исходным состоянием до лечения [4].

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере IBM PC (486 DX4) с использованием параметрических и непараметрических методов. Оценку достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществляли по методу Фишера—Стьюдента. Представленные результаты рассчитаны по 95% доверительному интервалу.

Результаты их обсуждения

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Состояние больных улучшалось в первые 7—10 дней приема препарата. В течение 2 нед лечения уровень гликемии оставался высоким в послеобеденные и вечерние часы, но стабилизировался в ночные и ранние утренние часы у 20 больных. Нормализация углеводного обмена (за исключением уровня HbA_{1c}) отмечена у 14 больных, а через 3 мес низкий уровень риска достигнут у 28 больных по всем показателям углеводного обмена. В течение всего срока лечения у пациентов не было ночных гипогликемий, а постпрандиальная гипергликемия достоверно уменьшилась у большинства больных. Наибольшая положительная динамика уровней гликемии выявлена в 1-й подгруппе. Улучшение состояния углеводного обмена не сопровождалось, как правило, повышенной стимуляцией эндогенного инсулина β -клетками. Лечение глидиабом обеспечило восстановление секреции С-пептида с $6,07 \pm 0,71$ до $4,61 \pm 0,44$ нг/мл (т. е. до 85% уровня, наблюдаемого у здоровых лиц; $p < 0,02$), но преимущественно у больных с длительностью СД до 3,5 лет. Слабая реакция по восстановлению уровня С-пептида у остальных больных может быть объяснена прогрессирующей недостаточностью β -клеток (табл. 2).

В процессе лечения больных СД типа 2 оценивали также влияние глидиоба на липидный обмен, индекс массы тела (ИМТ) и уровень АД (табл. 3).

Анализ исходного содержания липидов в сыворотке крови выявил повышенный уровень общего холестерина и ТГ у 60% больных. На фоне лечения отмечалось снижение этих показателей, но содержание ЛПНП и ЛПВП достоверно не изменилось.

В механизме гиполлипидемического действия глидиоба, возможно, принимает участие снижение ПОЛ и повышение ферментов антиоксидантной защиты (табл. 4).

Таблица 2

Показатели углеводного обмена, HbA_{1c} и С-пептида у больных СД типа 2 при лечении глидиабом

Показатель	До лечения	После лечения	
		через 2 нед	через 3 мес
Гликемия, ммоль/л:			
натощак	11,7 ± 1,4	7,5 ± 0,4**	5,7 ± 0,7**
через 1 ч после еды	10,9 ± 0,8	7,9 ± 0,5***	6,4 ± 0,2**
через 2 ч после еды	10,4 ± 0,6	8,1 ± 0,4	6,5 ± 0,4
в 15 ч	11,4 ± 0,4	12,3 ± 1,4	9,8 ± 0,2
в 20 ч	10,4 ± 0,6	11,2 ± 2,5	6,5 ± 0,3*
в 3 ч	9,4 ± 0,7	6,7 ± 0,3	8,0 ± 0,9**
HbA_{1c} , %	11,1 ± 0,6		8,0 ± 0,9**
С-пептид, нг/мл	6,07 ± 0,70		4,61 ± 0,44*

Примечание. Здесь и в табл. 3: звездочки — достоверность различий с исходными данными по *t*-тесту Стьюдента: одна — при $p < 0,001$; две — при $p < 0,02$; три — при $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена, ИМТ и АД на фоне лечения глидиабом у больных СД типа 2

Показатель	До лечения	Через 3 мес
Общий холестерин, ммоль/л	6,31 ± 0,58	4,5 ± 0,28**
ТГ, ммоль/л	1,65 ± 0,30	0,85 ± 0,10*
ЛПНП, ммоль/л	3,71 ± 0,89	3,50 ± 0,73
ЛПВП, ммоль/л	1,36 ± 0,41	1,28 ± 0,53
ИМТ, кг/м ²	38,4 ± 4,3	36,0 ± 3,1
АД систолическое, мм рт. ст.	144,4 ± 4,5	127,6 ± 1,9
АД диастолическое, мм рт. ст.	95,3 ± 3,7	79,0 ± 2,9***

При офтальмологическом обследовании наиболее положительная динамика была выявлена у 6 больных (5 из 1-й подгруппы) с непролиферативной стадией: исчезли отек сетчатки и гемморрагии, а число микроаневризм не увеличилось.

Аналогичные показатели получены при исследовании печеночных тестов, пробы Реберга (уменьшение гиперфилтрации): при ЭКГ-исследовании снизилась нагрузка на левые отделы сердца, доплерография подтвердила ослабление вазоконстрикции.

В результате лечения глидиабом полная компенсация углеводного обмена достигнута у 28 (82%) из 34 больных СД типа 2: у 6 больных (у 4 несмотря на назначение 320 мг препарата) полной компенсации достичь не удалось. Поддержание хорошего гликемического контроля по мере ухудшения функции клеток может потребовать назначения инсулина, как это было показано в ходе UKPDS [8].

Аллергическая реакция в виде петехиальной сыпи через 10 дней от начала лечения выявлена у 1 (28%) больного. На фоне терапии глидиабом уменьшились проявления демпинг-синдрома как следствия постгастрорезекционной болезни (1 больной), а также климактерического (5 больных) и посткастрационного (1 больной) синдромов.

Одним из важных механизмов становления нормогликемии при назначении глидиаба следует, по-видимому, считать снижение порога раздражения глюкозой β-клеток поджелудочной железы и увеличение высвобождения инсулина. Кроме того, относительное увеличение активности антиоксидантной защиты может способствовать улучшению инсулинрецепторного взаимодействия на мембранах клеток-мишеней, повышению чувствительности к инсулину и снижению инсулинорезистентности [1, 7].

Полученные результаты свидетельствуют о возможности достижения хорошего метаболического контроля у 82% больных

Таблица 4

Сравнение результатов исследования ПОЛ на протяжении 3 мес лечения больных СД типа 2 глидиабом

Показатель	До лечения	Через 3 мес
МДА, мкмоль/л	4,73 ± 1,25	3,06 ± 1,05*
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	152,11 ± 44,30	169,07 ± 54,18
Глутатионредуктаза, мкмоль/л	3250 ± 0,280	4173 ± 0,271

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

СД типа 2 на фоне лечения глидиабом и о его способности оказывать влияние на некоторые механизмы патогенеза болезни, препятствуя развитию диабетических ангиопатий.

Выводы

1. Препарат глидиаб ("Акрихин", Россия) при назначении больным СД типа 2 способствует нормализации углеводного и липидного обмена, снижению активности процессов ПОЛ и усилению системы антиоксидантной защиты.

2. Глидиаб уменьшает риск сосудистых осложнений, снижает инсулинорезистентность, удобен в применении, хорошо переносится больными и может быть рекомендован для лечения больных СД типа 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология. — М., 2000.
2. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию: Руководство для врачей. — М., 1998.
3. Никифоров О. А. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом I типа: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1999.
4. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю. Б. Белоусова. — М., 2000.
5. Таранов А. Г. Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики. — Новосибирск, 2000.
6. Фадеева Н. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г. и др. // Сахарный диабет — 2001. — № 1 — С. 21—23.
7. Turner R. C., Matthews D. R., Clark A. et al. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 12, N 2. — P. 327—342.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837—853.