

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов В. И., Дедов И. И., Степаненко В. Ф. Радиационная эндокринология. — М., 1993.
2. Надольник Л. И., Гривачевский А. С., Басинский В. А. // Труды Регионального эндокринологического науч.-практ. центра. — 1997. — № 1—2. — С. 103—112.
3. Надольник Л. И., Басинский В. А., Мартынич Д. И., Виноградов В. В. // Рос. физиол. журн. — 2001. — Т. 87, № 3. — С. 375—382.
4. Надольник Л. И., Нецецкая З. В., Виноградов В. В. // Радиационная биол. Радиоэкол. — 2003. — Т. 45, № 1. — С. 65—70.
5. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. // Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. — М., 1977. — С. 66—68.
6. Талантов В. В. // Пробл. эндокринологии. — 1989. — Т. 47, № 4. — С. 43—45.
7. Conard R., Rall, Sntow W. // N. Engl. J. Med. — 1966. — Vol. 274. — P. 1391—1399.
8. Dai G., Levy O., Carrasco N. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 458—460.
9. Donnini D., Zambito A. M., Perrella G. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 219, N 2. — P. 412—417.
10. Duthoit C., Estienne V., Giraud A. et al. // Biochem. J. — 2001. — Vol. 360, Pt 3. — P. 557—562.
11. Fukayama H., Murakami S., Nasu M., Sugawara M. // Thyroid. — 1991. — Vol. 1, N 3. — P. 267—271.
12. Hamilton N., Belle G., Lo Gerfo J. // J. A. M. A. — 1987. — Vol. 258. — P. 629—636.
13. Kim H., Park S., Suh J. et al. // Cell. Physiol. Biochem. — 2001. — Vol. 11, N 5. — P. 247—252.
14. Nadolnik L., Petushok N., Khomich T., Grivachevsky A. // XXXVIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Biochemicznego. — Wrocław, 2002. — P. 185.
15. Nikiforov Y., Gnepp D. R., Fagini J. A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 9—14.
16. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 763—766.
17. Prem P., Parihar M. S., Malini L., Pradeep K. G. // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1998. — Vol. 45, N 1. — P. 73—83.
18. Riou C., Remy C., Rabilloud R. et al. // J. Endocrinol. — 1998. — Vol. 156, N 2. — P. 315—352.
19. Socolow E., Hashizume A., Neviishi S. // N. Engl. J. Med. — 1963. — Vol. 268. — P. 406—410.

Поступила 06.05.04

## ◆ ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-021.03

И. И. Дедов, К. И. Табеева, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова

## ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ДИАБЕТ

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

Сахарный диабет — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999 г.). В последней этиологической классификации (ВОЗ, 1999 г.) выделяют 4 клинических типа сахарного диабета: 1-й тип, 2-й тип, другие типы (инфекции, генетические нарушения и др.) и гестационный диабет. Сахарный диабет 1-го типа включает в себя заболевания, обусловленные деструкцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, абсолютной недостаточностью инсулина и склонностью к кетоацидозу. Подавляющее большинство таких случаев имеет аутоиммунный характер поражения, но есть группы пациентов, у которых не выявляются маркеры аутоиммунного процесса. Учитывая это, по данной классификации диабет 1-го типа включает в себя 2 вида: аутоиммунный и идиопатический. Идиопатический сахарный диабет называют также диабетом 1-го В типа, атипичным диабетом 1-го типа, диабетом, склонным к кетозу, тропическим диабетом [8, 10].

Ранее считалось, что идиопатический диабет 1-го типа встречается только у пациентов африканского и азиатского происхождения [5, 10, 11]. Однако в последние годы появились данные о том, что сахарный диабет с клинической картиной, свойственной 1-му типу, но не имеющий маркеров аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, встречается также и у лиц европеоидной расы, составляя незна-

чительный процент больных сахарным диабетом [12, 13]. Были описаны случаи идиопатического диабета среди испанцев, итальянцев, жителей Японии [7, 13]. Так, итальянские ученые из Университета "La Sapienza" (Рим) в своем исследовании показали, что больные идиопатическим диабетом встречаются и среди жителей Италии, но составляют небольшое количество больных сахарным диабетом [13].

**Патогенез.** Точный механизм возникновения сахарного диабета 1-го В типа неизвестен. Считается, что это гетерогенное заболевание [5, 9]. Есть предположения, что пусковым моментом поражения  $\beta$ -клеток являются вирусные инфекции, хромосомные аномалии, поражение эндокринного аппарата поджелудочной железы [7]. Ученые из Hospital Saint-Louis (Париж) в своей работе, посвященной идиопатическому диабету, высказывают мнение о том, что в развитие данного заболевания вносят вклад такие процессы, как глюкозотоксичность и липотоксичность, стресс, нарушение регуляции глюконом [10].

**Диагностика.** Идиопатический сахарный диабет характеризуется ярко выраженной клинической картиной [4]. У пациентов появляются такие жалобы, как сильнейшая жажда, сухость во рту, учащенное обильное мочеиспускание, потеря массы тела, слабость, быстрая утомляемость, сухость кожи, могут отмечаться зуд кожи, снижение остроты зрения. Также этим пациентам свойственно повышение

артериального давления. Таким образом, основные клинические проявления такие же, как при сахарном диабете типа 1А. Начало заболевания, как правило, острое, сопровождается значительной гипергликемией натошак [4, 7] и в течение дня (по некоторым данным [7], до 40 ммоль/л), а также очень часто — кетозом. Пациентов с идиопатическим сахарным диабетом отличают от лиц с классическим сахарным диабетом 1-го типа более позднее начало заболевания (после 30 лет), высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) [11]. Исследования французских ученых показали, что у больных идиопатическим диабетом может быть выявлена инсулинорезистентность различной степени выраженности, особенно у пациентов с ожирением [11].

Что касается показателей гликированного гемоглобина (Hb A<sub>1c</sub>), то встречаются как значительно повышенный уровень, так и слегка повышенный, а также нормальное его содержание [4]. В публикации К. Higgins [7] описаны находки японских ученых, опубликованных в журнале *New Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 324. — P. 301—307. Среди 20 обследованных с атипичным диабетом у 11 показатели Hb A<sub>1c</sub> были чуть выше нормы, а у 4 выявлены нормальные показатели. При углубленном изучении установлено, что группа пациентов с нормальными или немного повышенными показателями Hb A<sub>1c</sub> имела некоторые особенности: очень острое начало заболевания, промежуток времени от появления клинической картины до постановки диагноза не превышал 4 дней. У остальных больных, имеющих высокие показатели Hb A<sub>1c</sub>, этот период составлял около 8 нед.

Во всех исследованиях по поводу данного заболевания было выявлено отсутствие антител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе (GAD), островковым клеткам как в начале заболевания, так и в последующем. Секретция С-пептида сохранена, чаще снижена, но эти показатели выше по сравнению с диабетом типа 1А.

Группа французских ученых из *Hospital Saint-Louis* (Париж) на протяжении 6 лет наблюдали за пациентами, имеющими идиопатический диабет (с клинической картиной, типичной для сахарного диабета 1-го типа и отсутствием маркеров аутоиммунного поражения β-клеток). В своих работах [10, 11] исследователи выделили некоторые общие черты, характерные для данной группы больных. Большинство пациентов имели повышенные показатели ИМТ (в среднем  $26 \pm 3$  кг/м<sup>2</sup>), а средний возраст начала заболевания составлял  $42 \pm 9$  лет; выявлено отсутствие антител к GAD и островковым клеткам, у большинства больных отмечена инсулинорезистентность различной степени выраженности.

Атипичный диабет имеет четкое наследование, но не связан с HLA-системой [6]. При проведении HLA-генотипирования, по данным разных исследований, чаще выявляются нейтральные или протективные гаплотипы [3, 13]. Также в начале заболевания встречается повышение уровня амилазы с дальнейшим снижением показателей до нормальных в течение 2—3 мес [7] и повышение уровня холестерина, триглицеридов, АСТ, АЛТ крови.

По данным японских исследователей, о которых упоминали ранее, у большинства пациентов с атипичным диабетом во время постановки диагноза в биохимическом анализе крови обнаруживали повышение уровня ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой (амилазы, эластазы), с дальнейшим снижением их уровня до нормы в течение 2—3 нед. По их мнению, это служит подтверждением того, что в начале заболевания имеет место повреждение экзокринного аппарата поджелудочной железы. Также японские ученые указывают на то, что при исследовании биоптатов поджелудочной железы не получено данных, свидетельствующих о наличии инсулита, характерного для аутоиммунного поражения β-клеток.

В исследовании испанских ученых из *Hospital Clinic I Universitari* (Барселона) [3] был проведен скрининг на выявление мутаций генов HNF-4α, у пациентов с атипичным диабетом; у 1 пациента была выявлена мутация в гене HNF-4α (ядерного фактора 4α гепатоцитов), расположенная в 10-м экзоне: Pro 436Ser. Исследователи высказывают мнение о том, что данная мутация, возможно, играет роль в патогенезе атипичного диабета, и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

**Течение и лечение заболевания.** Острое начало заболевания с высокой гипергликемией и часто с кетоацидозом является причиной быстрого назначения инсулинотерапии под контролем гликемии в течение дня. Со временем потребность в инсулине уменьшается и/или исчезает совсем, наступает длительная ремиссия [6]. По данным испанских ученых из *Hospital Clinic I Universitari* (Барселона) [3], период от начала заболевания до наступления ремиссии занимает около 6 мес, а сам период ремиссии — от 1,5 до 2 лет [3]. У больных в этот период при отсутствии какой-либо сахароснижающей терапии отмечаются удовлетворительные показатели углеводного обмена: нормогликемия и нормальные показатели Hb A<sub>1c</sub> [10]. Период ремиссии может смениться состоянием кетоацидоза, требующим назначения инсулинотерапии повторно в течение нескольких месяцев с дальнейшей отменой в связи с нормогликемией. Таким образом, течение диабета волнообразное, требующее периодического назначения сахароснижающей терапии [7].

По некоторым данным, в начале заболевания инсулинотерапия может сочетаться с назначением пероральных сахароснижающих препаратов в виде

**Сравнительная характеристика идиопатического диабета и диабета типа MODY**

Показатель	Особенности MODY	Особенности атипичного диабета
Дебют	До 25 лет	Около 30 лет
ИМТ	Чаще нормальный	Как правило, выше нормы
Кетоацидоз	Отсутствует/крайне редко	Часто
Антитела к островковым клеткам и GAD	Отсутствуют/низкий титр	Отсутствуют
Лечение	Как правило, пероральные сахароснижающие препараты	Инсулинотерапия

метформина на фоне диеты и физических упражнений. Через несколько месяцев также наступает период ремиссии, происходит нормализация углеводного обмена, не требующая какой-либо сахароснижающей терапии.

**Дифференциальная диагностика.** 1. Атипичный диабет можно заподозрить при сахарном диабете 1-го типа при возникновении длительной ремиссии (т. е. потребность в инсулинотерапии снижается до 0,4 ЕД и меньше на 1 кг массы тела или исчезает). При сахарном диабете 1-го А типа данная ситуация может возникнуть в период так называемого "медового месяца", но в этом случае выявляются антитела — маркеры аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, чего не бывает при сахарном диабете 1-го В типа.

2. MODY — "диабет взрослого типа у молодых лиц". Данный тип относится к формам сахарного диабета, обусловленным генетическими дефектами  $\beta$ -клеток. Выявлены различные мутации, приводящие к развитию сахарного диабета типа MODY: мутации гена ядерного фактора 4 $\alpha$  гепатоцитов, 1 $\alpha$  и 1 $\beta$  гепатоцитов, гена глюкокиназы, гена фактора регуляции промотора гена инсулина. Все подтипы MODY имеют общие клинико-лабораторные особенности [1] (см. таблицу).

Таким образом, можно выделить главные характеристики идиопатического диабета: острое начало заболевания с клинической картиной, характерной для сахарного диабета 1-го типа, кетоз, начало заболевания около 30 лет, ИМТ выше нормы, отсутствие маркеров аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, волнообразное течение заболевания с периодами ремиссии, не требующими сахароснижающей терапии, и удовлетворительными показателями углеводного обмена. В популяции наблюдается незначительное количество больных сахарным диабетом 1-го В типа. Нами описано 8 пациентов с ати-

пичным сахарным диабетом 1-го В типа (с клинической картиной диабета 1-го типа, отсутствием маркеров аутоиммунного поражения), все лица мужского пола, средний возраст начала заболевания —  $34 \pm 6$  лет. Дебют заболевания сопровождался кетозом, выраженной гипергликемией (13—18 ммоль/л), потребностью в инсулине в течение полугода с дальнейшей отменой на срок не менее 1,5—2 лет, повторными эпизодами кетоза и гипергликемии. Генез идиопатического диабета с длительной полной ремиссией требует дальнейшего изучения и наблюдения в динамике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. — М., 2003. — С. 345—348.
2. Никонова Т. В., Горелышева В. А., Табеева К. И., Смирнова О. М. // Тезисы докладов III Всероссийского диабетологического конгресса. — М., 2004.
3. Aguilera E., Casamitjana R., Ercilla G. et al. // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, N 5. — P. 1108—1114.
4. Akihisa Imagawa, Toshiaki Hanafusa, Junichiro Miyagawa et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1835—1837.
5. Balasubramanian Krishnamurthy, Preeti Dabadghao, Bhatia Vijayalakshmi et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2697.
6. Egede L. E., Willi S. M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5087—5089.
7. Higgins C. // Biomedical Scientist Magazine. — 2000. — April issue.
8. Kitabchi A. E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
9. Maldonado M., Hampe C. S., Gaur L. K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88, N 11. — P. 5090—5098.
10. Sobngwi E., Muavais-Jarvis F., Vexiau P. et al. // Diabetes Metab. — 2002. — Vol. 28, N 1. — P. 5—12.
11. Sobngwi E., Vexiau P., Levy V. et al. // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19, N 10. — P. 832—835.
12. Tan H. H., Lim H. S., Lim S. C. // Ann. Acad. Med. Singapore. — 2001. — Vol. 30, N 6. — P. 615—619.
13. Tiberti C., Buzzetti R., Anastasi E. et al. // Diabetes Metab. Res. Rev. — 2000. — Vol. 16, N 1. — P. 8—14.

Поступила 28.09.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-006.6(048.8)

В. Э. Ванушко<sup>1</sup>, Н. С. Кузнецов<sup>1</sup>, П. И. Гарбузов<sup>2</sup>, В. В. Фадеев<sup>3</sup>

#### РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1</sup>ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва; <sup>2</sup>ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск; <sup>3</sup>Клиника эндокринологии ММА им. И. М. Сеченова, Москва

#### Эпидемиология

Распространенность узловых поражений щитовидной железы (ЩЖ), по оценкам разных исследователей, составляет от 3 до 7% [1, 22, 74]. Широкое внедрение ультразвукового исследования (УЗИ) в клиническую практику, равно как и результаты аутопсийных исследований, показали, что распространенность узловых поражений ЩЖ значительно выше и составляет около 50%, особенно в возрасте старше 50 лет [108, 128]. У женщин узлы ЩЖ выявляются в 2—4 раза чаще, чем у мужчин. Дети страдают узловыми поражениями крайне редко. Заболеваемость узловым зобом прямо пропорциональна возрасту. Прирост забо-

леваемости узловым зобом составляет приблизительно 0,1% в год в молодом возрасте и постепенно достигает 2% [97, 108]. Распространенность рака ЩЖ (РЩЖ) среди узлового зоба, по данным разных авторов, составляет от 1 до 6% [1, 22, 28, 36, 38, 44, 55, 59, 108]. Следует заметить, что распространенность в популяции узлового зоба столь высока как в регионах йодного дефицита, так и при нормальном йодном обеспечении, но в первом случае она несколько выше. Заболеваемость же РЩЖ в абсолютных цифрах не зависит от уровня йодного обеспечения [1, 7]. Таким образом, в ситуации несколько большей заболеваемости банальным узловым коллоидным зобом в регионах йодного дефицита, доля рака среди всех