

мененные узлы, при пункции которых получили "содержимое кисты". При гистологическом исследовании кистозно-измененных узлов, упорно накапливающих жидкость, рак ШЖ обнаружили в 16,2% случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — СПб., 2002.
2. Ashcraft M. W., Van Herle A. J. // Head Neck Surg. — 1981. — Vol. 3. — P. 297—322.
3. Baloch Z. W., Fleisher S., LiVolsi V. A., Gupta P. K. // Diagn. Cytopathol. — 2002. — Vol. 26. — P. 41—44.
4. Belfiore A., La Rosa G. L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 361—400.
5. Burch H. B. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 24. — P. 663—703.
6. Cibas E. S., Ducatman B. S. Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates. — Philadelphia, 1996. — P. 217—242.
7. De Los Santos E. T., Keyhani-Rofagha S., Cunningham J. J., Mazzaferri E. L. // Arch. Intern. Med. — 1990. — Vol. 150. — P. 1422—1427.
8. Droese M. Cytological Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland. — Stuttgart; New York, 1980. — P. 1—257.
9. Ericksen L. A., Jin L., Goellner J. R. et al. // Mod. Pathol. — 2000. — Vol. 13. — P. 186—192.
10. Gasbarri A., Martegani M. P., Del Prete F. et al. // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17. — P. 3494—3502.
11. Gharib H., Goellner J. R., Zinsmeister A. R. et al. // Ann. Intern. Med. — 1984. — Vol. 101. — P. 25—28.
12. Gharib H., Goellner J. R., Jonson D. A. // Clin. Lab. Med. — 1993. — Vol. 13. — P. 699—709.
13. Gharib H. // Mayo Clin. Proc. — 1994. — Vol. 69. — P. 44—49.
14. Gharib H. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 26. — P. 777—780.
15. Hall T. L., Layfield L. J., Philippe A., Rosental D. L. // Cancer. — 1989. — Vol. 63. — P. 71—725.
16. Hegedus L. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 339—360.
17. Inohara H., Honjo Y., Yoshii T. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 85. — P. 2475—2484.
18. Kelman A. S., Rathana A., Leibowitz J. et al. // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 271—277.
19. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. // Acta Cytol. — 1981. — Vol. 25. — P. 506—512.
20. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. I. // Acta Cytol. — 1981. — Vol. 25. — P. 647—652.
21. Kini S. R., Miller J. M., Hamburger J. // Diagn. Cytopathol. — 1985. — Vol. 1. — P. 123—132.
22. Mazzaferri E. L. // Am. J. Med. — 1992. — Vol. 93. — P. 359—363.
23. Meier D. A., Kaplan M. M. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30. — P. 219—313.
24. Oertel Y. C. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1996. — Vol. 25. — P. 61—91.
25. Orell S. R., Philips J. // Monogr. Clin. Cytol. — 1997. — Vol. 14. — P. 1—205.
26. Rajeski M. T., Gharib H. // N. Engl. J. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 428.
27. Rosai J., Carcangui M. L., DelLellis R. A. Tumors of the Thyroid Gland. — Washington, 1992.
28. Schlinkert R. T., van Heerden J. A., Goellner R. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 913—916.

Поступила 24.03.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.272.3.03:618.11-003.4-031.14].015.4

И. И. Дедов, А. А. Пищулин, И. С. Яровая, Р. И. Акмаев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПИОГЛИТАЗОНА (АКТОСА) В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

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

Представлены данные, полученные при обследовании до и после лечения пиоглитазоном (по 30 мг в сутки независимо от приема пищи в течение 3 мес) 17 больных в возрасте от 15 до 36 лет с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и инсулинорезистентностью.

Целью работы являлось изучение влияния пиоглитазона на показатели углеводного и липидного обмена, а также на гормональные показатели функции яичников и основные клинические проявления у больных с СПКЯ.

Устранение инсулинорезистентности с помощью сенситайзеров действия инсулина, в частности пиоглитазона, способствует нормализации репродуктивной функции у большинства больных с СПКЯ и инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, овариальная гиперандрогения, инсулинорезистентность, сенситайзеры, пиоглитазон

The paper presents the authors' data obtained from examinations of 17 patients aged 15 to 36 years who had polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance before and after therapy with pioglitazone in a daily dose of 30 mg, regardless of the time of a meal, for 3 months. The study was undertaken to examine the effects of pioglitazone on carbohydrate and lipid metabolic parameters, as well as on the hormonal parameters of ovarian function and on the basic clinical manifestations in patients with PCOS. Elimination of insulin resistance with the sensitizers of the action of insulin, such as pioglitazone, contributes to the normalization of reproductive function in most patients with PCOS and insulin resistance.

Key words: polycystic ovary syndrome, ovarian hyperandrogeny, insulin resistance, sensitizers, pioglitazone

В прошлом десятилетии осознание того, что у многих женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) имеют место инсулинорезистентность (ИР) и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), привело к поиску новых подходов к лечению этого заболевания. Причиной подобных перемен в клинической практике явилось не только прямое участие ИР и ГИ в патогене-

neze собственно СПКЯ [7, 14], но и их влияние на развитие более тяжелых метаболических нарушений, таких как сахарный диабет типа 2 (СД2), дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия. Частота этих нарушений у женщин с СПКЯ возрастает в 7 раз [3, 9].

С середины 90-х годов появились публикации об эффективном применении метформина при

СПКЯ [1, 3, 10]. Препарат относится к группе бигуанидов и применяется в лечении СД2 с 50-х годов XX века. Механизм его действия связан в основном с торможением глюконеогенеза посредством угнетения окисления липидов. Кроме того, под влиянием метформина повышается утилизация глюкозы на периферии вследствие активации пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозинкиназы [2]. Вслед за сообщениями о метформине появились данные об эффективном применении при СПКЯ нового сенситайзера к инсулину из группы тиазолиндионов — троглитазона [7, 11]. Сенситайзеры (глитазоны или тиазолиндионы) действия инсулина повышают чувствительность периферических тканей к инсулину. Механизм действия связан с их влиянием на активируемый пролифератором пероксисом рецептор γ (PPAR). PPAR γ относится к семейству транскрипционных факторов, играющих центральную роль в регуляции адипогенеза. Введение агонистов PPAR γ животным сопровождается снижением экспрессии в жировой ткани фактора некроза опухолей, который способствует ИР и ингибирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Таким образом, сенситайзеры являются высокоаффинными агонистами PPAR γ , которые повышают чувствительность тканей к инсулину. Имеются данные об усилении под влиянием глитазонов экспрессии гена GLUT-4, являющегося основным транспортером глюкозы в мышечной и жировой ткани. К препаратам этой группы относятся также pioglitazone (актос), englitazone, rosiglitazone и др.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния пиоглитазона на показатели углеводного и липидного обмена, а также на гормональные показатели функции яичников и основные клинические проявления у больных с СПКЯ.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 17 больных в возрасте от 15 до 36 лет (средний возраст $21,2 \pm 1,3$ года) с СПКЯ и ИР, получавших пиоглитазон по 30 мг в сутки однократно независимо от приема пищи в течение 3 мес. Больные получали пиоглитазон после подписания информированного согласия с разрешения Этического комитета ЭНЦ РАМН. У всех больных проведена клиническая оценка эффективности лечения, у 14 из них прослежены уровни гонадотропных и стероидных гормонов, показателей углеводного и липидного обмена до и после лечения. Показатели углеводного обмена сравнивали с аналогичными показателями у 10 здоровых женщин в возрасте 22—32 лет, средний возраст составил $24,8 \pm 3,6$ года (контрольная группа).

Для определения степени ожирения у всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по Брею: отношение массы тела (в кг) к длине тела (в м), возведенной в квадрат. ИМТ $\geq 18,5 \leq 24,9$ — нормальная масса тела, ИМТ $\geq 25 \leq 29,9$ — избыточная масса тела, ИМТ ≥ 30 — ожирение. Определяли объем талии (ОТ) и бедер (ОБ). Соотношение

ОТ/ОБ $\geq 0,85$ указывало на перераспределение жира по абдоминальному типу.

Для определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Р), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) радиоиммунным методом использовали коммерческие наборы фирмы "Cisbio international" (Франция).

Содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов DSL (США). Определение уровней гормонов в сыворотке крови проводили натощак до 9 ч, на 5—7-й день менструального цикла или на фоне опсомено-реи/аменореи.

Всем пациенткам проводили стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе (ГТТ) с определением базальных уровней глюкозы и ИРИ в плазме венозной крови натощак и через 30, 60 и 120 мин после нагрузки 75 г сухой глюкозы, предварительно разведенной в 250—300 мл воды.

Оценку состояния углеводного обмена проводили с помощью индекса CARO: уровень гликемии плазмы натощак (в ммоль/л)/уровень ИРИ плазмы натощак (в мкЕД/мл; показатели $\leq 0,33$ указывают на наличие ИР) и модели гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) — HOMA-R [5, 12] в баллах: уровень ИРИ плазмы натощак (в мкЕД/мл) · уровень гликемии плазмы натощак (в ммоль/л)/22,5. В предыдущих исследованиях [4] между двумя этими формулами мы выявили высокую степень обратной корреляционной зависимости ($r = -0,86$), что позволило использовать обе эти формулы.

Проводили оценку липидного спектра крови: общего холестерина (ХОЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП) ферментативным методом на аппарате фирмы ABVOTT Spektrum CCX (США).

УЗИ органов малого таза проводили в отделении ультразвуковой диагностики ЭНЦ РАМН с помощью ультразвуковых приборов Hewlett Packard Image Point (США), Agilent Sonos 4500 (США) с использованием линейного трансабдоминального датчика с частотой 3,5 МГц и трансвагинального датчика с частотой 5,0—7,0 МГц. Эхографию проводили по общепринятой методике. При исследовании яичников определяли их размеры и объем.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica for Windows 5,0 и программы Biostatistics. В сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую (M) и стандартную ошибку средней (m). При обработке данных использовали парный критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных больных, несмотря на молодой возраст и незначительно повышенный ИМТ при нормальной гликемии, было выявлено статистически значимое повышение уровня ИРИ натощак и особенно на 120-й минуте ГТТ. Полученные данные указывали на наличие ИР и компенсаторной ГИ, что подтверждается расчетными показателями ИР. Так, показатель HOMA-R составил

Таблица 1

Динамика основных показателей углеводного обмена натощак у 14 женщин с СПКЯ и ИР до и после лечения пиоглитазоном

Показатель	До лечения	<i>p</i>	После лечения	Здоровые женщины
Возраст, годы	21,2 ± 1,3	—	—	24,8 ± 3,6
ИМТ, кг/м ²	26,9 ± 2,8	0,6	27,3 ± 3,1	21,3 ± 3,1
ОТ/ОБ	0,79 ± 0,03	> 0,05	0,78 ± 0,03	0,70 ± 0,12*
Гликемия натощак, ммоль/л	4,59 ± 0,17	0,17	4,34 ± 0,15	4,7 ± 0,7
Гликемия на 120-й минуте ГТТ, ммоль/л	5,7 ± 0,21	0,06	5,05 ± 0,27	—
ИРИ натощак, мкЕД/мл	15,63 ± 2,27	0,005	8,28 ± 0,76	6,6 ± 0,8*
ИРИ на 120-й минуте ГТТ, мкЕД/мл	105,6 ± 28,23	0,003	46,94 ± 20,19	—
НОМА-R, баллы	4,39 ± 1,51	0,01	2,75 ± 1,04	1,26 ± 0,24*
Индекс CARO	0,26 ± 0,06	0,04	0,49 ± 0,13	0,87 ± 0,23*

Примечание. Здесь и в табл. 2—6 данные представлены как среднее арифметическое значение ± стандартная ошибка среднего; * — *p* < 0,05 по сравнению с показателями до лечения в группе больных с СПКЯ.

Таблица 2

Уровень гликемии и динамика ИРИ у 14 больных с СПКЯ при проведении ГТТ до и после лечения пиоглитазоном

Показатель	Период ГТТ, минуты			
	0-я	30-я	60-я	120-я
Гликемия до лечения, ммоль/л	4,59 ± 0,17	8,22 ± 0,65	7,58 ± 0,87	5,7 ± 0,21
<i>p</i>	0,17	0,07	0,16	0,06
Гликемия после лечения, ммоль/л	4,34 ± 0,15	6,67 ± 0,47	6,36 ± 0,7	5,05 ± 0,27
ИРИ до лечения, мкЕД/мл	15,63 ± 2,27	121,1 ± 29,2	99,8 ± 17,7	105,6 ± 28,23
<i>p</i>	0,005	0,02	0,01	0,003
ИРИ после лечения, мкЕД/мл	8,28 ± 0,76	59,7 ± 26,45	57,6 ± 17,12	46,9 ± 20,19

Примечание. Здесь и в табл. 3 полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

4,39 ± 1,51 балла, что значимо превышало этот показатель у здоровых женщин такого же возраста. Индекс CARO был значимо ниже, чем в группе здоровых женщин. Результаты представлены в табл. 1.

Статистически значимое повышение уровня ИРИ натощак по сравнению с его уровнем у здоровых женщин, а также и на 120-й минуте ГТТ еще раз подтверждает, что в патогенезе СПКЯ определенное место занимают ИР и компенсаторная ГИ. Из табл. 1 также видно, что при применении пиоглитазона, несмотря на отсутствие изменения ИМТ и соотношения ОТ/ОБ, произошло значимое снижение уровня ИРИ как натощак, так и на 120-й минуте постпрандиального ГТТ. При этом уровень гликемии натощак и на 120-й минуте ГТТ остался неизменным. Соответственно произошло статистически значимое изменение расчетных показателей ИР. Так, показатель НОМА-R снизился с 4,39 ± 1,51 до 2,75 ± 1,04 балла (*p* = 0,01), а индекс CARO повысился с 0,26 ± 0,06 до 0,49 ± 0,13 (*p* = 0,04), что указывает на нормализацию чувствительности к инсулину.

Уровень гликемии на фоне ГТТ у больных с СПКЯ до и после лечения пиоглитазоном практически не изменился (табл. 2).

В то же время динамика ИРИ при проведении ГТТ выявила статистически значимое его снижение во всех точках ГТТ.

На фоне терапии пиоглитазоном нами не выявлено изменения уровня ХОЛ и ТГ, но при этом следует отметить, что в данной группе больных не было их исходного повышения. В то же время обна-

ружено повышение уровня ЛПВП. Положительное влияние на липидный обмен отмечено и другими авторами [14]. Полученные данные представлены в табл. 3.

Содержание ЛПНП на фоне лечения пиоглитазоном не изменилось (соответствовало исходному уровню).

Применение пиоглитазона не отразилось на основных биохимических показателях функции печени — уровне АЛТ и АСТ.

Интересно отметить, что при лечении пиоглитазоном, несмотря на нормализацию овуляторной функции у большинства больных, не отмечено значимых изменений в уровне гонадотропных гормонов, андрогенов, ГСПГ и эстрадиола (табл. 4).

Несмотря на отсутствие значимых изменений в уровне ЛГ, ФСГ и тестостерона (Т), вектор изменений направлен на нормализацию указанных по-

Таблица 3

Динамика основных показателей липидного обмена у 14 женщин с СПКЯ и ИР, получавших лечение пиоглитазоном

Показатель	До лечения	После лечения	<i>p</i>
ХОЛ, ммоль/л (3,3—5,2)	4,07 ± 0,35	3,84 ± 0,21	0,52
ТГ, ммоль/л (0,45—1,86)	0,73 ± 0,1	0,84 ± 0,14	0,43
ЛПНП, ммоль/л (0—3,5)	2,24 ± 0,28	2,24 ± 0,13	0,99
ЛПВП, ммоль/л (0,7—2,61)	1,18 ± 0,07	1,38 ± 0,11	0,02
АЛТ, Ед/л (0—40)	15,7 ± 2,9	14,5 ± 2,4	0,8
АСТ, Ед/л (4—38)	17,2 ± 1,69	17,09 ± 1,8	0,9

Примечание. В скобках — норма.

Таблица 4

Динамика основных гормональных показателей и объема яичников по данным УЗИ у 14 женщин с СПКЯ и ИР, получавших лечение пиоглинтазоном

Показатель	До лечения	После лечения	p
ЛГ, Ед/л	9,7 ± 2,32	7,67 ± 1,52	1,19
ФСГ, Ед/л	2,56 ± 0,23	2,89 ± 0,42	0,45
ЛГ/ФСГ	4,17 ± 0,81	2,84 ± 0,41	0,12
Т, нмоль/л	3,9 ± 1,87	3,2 ± 1,3	0,28
ГСПГ, нмоль/л	41,8 ± 7,9	43,4 ± 6,9	0,78
ДГА-С, нмоль/л	4552 ± 1476	3125 ± 756,3	0,25
17-ОН-Р, нмоль/л	4,13 ± 0,47	4,21 ± 0,44	0,8
Пролактин, мЕд/л	249,52 ± 13,73	—	—
Эстрадиол, пмоль/л	337 ± 86,7	289,9 ± 85,74	0,7
Объем правого яичника, см ³	17,12 ± 3,54	17,15 ± 5,5	0,99
Объем левого яичника, см ³	15,3 ± 2,15	16,26 ± 5,47	0,81

казателей, т. е. на снижение уровня ЛГ, нормализацию соотношения ЛГ/ФСГ и на снижение гиперандрогении. Динамика уровня ГСПГ также направлена на повышение связывания Т. Другие авторы, применявшие тиазолидиноны для лечения больных с СПКЯ, обнаруживали достоверное снижение уровня ЛГ, Т и повышение содержания ГСПГ [5, 15].

При коротком, 3-месячном курсе лечения нам не удалось обнаружить значимого уменьшения объема яичников.

При оценке клинических показателей следует отметить, что у всех 17 больных базальная температура до лечения была монофазной. У 2 больных была первичная аменорея, у 1 — вторичная, у 10 — опсоменорея и у 4 больных ритм менструаций был сохранен. Предъявляли жалобы на первичное бесплодие 4 больные, 1 женщина предохранялась от беременности, 12 половой жизни не имели. Суммарно данные представлены в табл. 5.

В результате лечения пиоглинтазоном регулярный менструальный цикл установился у 11 больных, опсоменорея сохранилась у 5 женщин и у 1 больной 20 лет с выраженной клинической картиной ИР и гиперандрогении, черным акантозом (HAIR-AN-синдром) сохранилась первичная аменорея, несмотря на положительную динамику всех показателей. Дальнейшее комплексное лечение у данной больной, включающее в себя оперативное лечение (лапароскопию, клиновидную резекцию яичников), применение метформина по 1500 мг/с в

Таблица 5

Характер нарушения менструальной и фертильной функции до и после 3 мес лечения пиоглинтазоном у 17 больных с СПКЯ

Характер нарушения менструальной функции	До лечения	После лечения
Первичная аменорея	2	1
Вторичная аменорея	1	0
Опсоменорея	10	5
Сохраненный менструальный цикл	4	11
Состояние фертильной функции:		
первичное бесплодие	4	4
контрацепция	1	1
Virgo	12	12

Таблица 6

Динамика овуляторной функции яичников на фоне лечения пиоглинтазоном 17 больных с СПКЯ

Динамика ректальной температуры	До лечения	После лечения
Монофазная	17	5
Гиполютеиновая	0	5
Двухфазная	0	7

течение 6 мес, индукцию первой менструации дю-фастом с последующим применением клостил-бегита, привело к восстановлению самостоятельных овуляторных циклов.

Кроме влияния на менструальную функцию, оценивали овуляторную функцию яичников по данным ректальной температуры. Данные представлены в табл. 6.

Таким образом, лечение пиоглинтазоном приводит к восстановлению овуляции у большинства больных, причем в основном с восстановлением полноценной двухфазной ректальной температуры.

Применение пиоглинтазона практически не влияло на проявления андрогензависимой дерматопатии. Только 1 больная отметила положительную динамику.

У 1 больной нормализовалось повышенное АД, еще у 1 прошли головные боли и у 1 уменьшились отеки, которые были до лечения.

В то же время у 3 больных лечение пиоглинтазоном вызвало отечность лица, у 1 — головные боли, у 1 — выраженное усиление потливости. 1 больная отметила повышение аппетита.

Прибавки в массе тела на фоне лечения мы не отметили, хотя в начале лечения 2 больные стали набирать массу, которая нормализовалась на фоне рационального питания.

Учитывая, что пиоглинтазон относится к группе тиазолидинонов, к которой относится и трогли-тазон, обладавший гепатотоксичными свойствами, мы тщательно следили за основными показателями функции печени. Ни в одном случае на фоне лечения не отмечено повышения уровня АЛТ и АСТ.

Таким образом, результаты обследования больных с СПКЯ выявляют когорту больных с выраженной ИР и компенсаторной ГИ, встречающуюся, по данным литературы, среди всех больных с данным синдромом с частотой 35—75%. Именно гиперинсулинемическая ИР является ведущим патогенетическим звеном, приводящим к гиперпродукции ЛГ, овариальной гиперандрогении [13, 14], снижению уровня ГСПГ и нарушению фолликулогенеза с ановуляцией. Устранение ведущего патогенетического звена должно приводить к восстановлению нарушенного метаболизма и репродуктивной функции у женщин с СПКЯ. Именно такое воздействие, даже без дополнительной гормональной терапии, оказывают сенситайзеры действия инсулина, в частности пиоглинтазон.

Выводы

1. Применение сенситайзера действия инсулина пиоглинтазона способствует нормализации уровня

ИРИ и расчетных показателей ИР у всех больных с СПКЯ с наличием ИР.

2. Устранение ИР с помощью сенситайзеров действия инсулина, в частности пиоглитазона, приводит к нормализации репродуктивной функции у большинства больных с СПКЯ и ИР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аницферов М. Б., Григорян О. Р., Чернова Т. О. // Пробл. репродукции. — 2001. — № 1. — С. 49—55.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). — М., 2002.
3. Зыкова Т. А. Синдром поликистозных яичников — новые аспекты старой проблемы. — Архангельск, 2001.
4. Карпова Е. А., Пищулин А. А. // Тезисы IX Российского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 2002. — С. 196.
5. Arlt W., Auchus R. J., Miller W. L. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 16767—16771.
6. Bonora E., Targher G., Alberche M. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 57—72.
7. Dunaif A., Xia J., Book C. et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. — P. 801—810.
8. Dunaif A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3299.
9. Dunaif A. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 341—359.
10. Ehrmann D. A., Cavaghan M. K., Imperial J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 2. — P. 524—530.
11. Ehrmann D. A., Schneider D. J., Sobel B. E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2108—2112.
12. Matthews D. R., Hosker J. P., Rudenski A. S. et al. // Diabetologia. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419.
13. Ming Li, Youngren J. F., Dunaif A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4088—4093.
14. Reaven G. M., Laws A. Insulin Resistance. The Metabolic Syndrome X. — Clifton, 1999. — P. 373.
15. Sanaka M., Iwamoto Y. // Nippon Rinsho. — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 465—470.

Поступила 30.06.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.379-008.64-06:616.441-092:612.017.1]-053.81

Н. В. Карлович¹, Т. В. Мохорт¹, Т. В. Воронцова²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕР АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

Республиканский консультативный эндокринологический центр¹, Республиканская клиническая больница "Аксаковщина"², Минск, Республика Беларусь

В исследование, целью которого явилось изучение распространенности и характера аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом типа 1 (СД1), были включены 288 лиц с СД1 в возрасте от 5,5 до 30 лет, средний стаж СД1 составил $5,5 \pm 4,7$ года. У всех пациентов были выполнены ультразвукография ЩЖ, определение тиреоидных антител (АТ-ТПО и АТ-ТГ), оценена функция ЩЖ посредством определения уровня тиреотропного гормона и свободных реакций тиреоидных гормонов. Частота встречаемости АТ-ТПО составила 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%, что существенно выше, чем у практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Частота позитивных тиреоидных АТ оказалась значимо выше у лиц женского пола. Не выявлено значимого влияния возраста на момент обследования и стажа СД1 на частоту тиреоидных АТ. Ультразвуковые признаки аутоиммунных тиреоидитов выявлены в 19,1% случаев. У 10,07% пациентов с СД1 выявлены те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ, наиболее частым из которых оказался субклинический гипотиреоз (6,60% случаев). По результатам комплексной оценки ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 типичные признаки аутоиммунной патологии ЩЖ выявлены у 14,2% обследованных. У лиц с аутоиммунной патологией ЩЖ достоверно больше объем ЩЖ и выше уровень ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ по сравнению как с пациентами без аутоиммунной тиреоидной патологии, так и с пациентами с риском развития аутоиммунных тиреоидитов. Доля лиц женского пола достоверно выше ($p < 0,01$) среди лиц с сопутствующей аутоиммунной патологией ЩЖ по сравнению с группой лиц без признаков аутоиммунной тиреоидитии. Сделаны выводы о том, что высокая частота встречаемости аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 позволяет рекомендовать скрининг для ее раннего выявления, включающий в себя на I этапе определение уровня АТ-ТПО в сыворотке крови и ультразвукографию ЩЖ у всех лиц женского пола с впервые выявленным СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, пациенты молодого возраста

This study whose purpose was to examine the prevalence and pattern of autoimmune disease of the thyroid gland (TG) in young patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) involved 288 individuals with DM1 whose age was 5.5 to 30 years; the average duration of DM1 was 5.5 ± 4.7 years. In all the patients, thyroid ultrasonography was performed, thyroid antibodies (Abs) [thyroid peroxidase antibodies (TPO-Abs) and thyroglobulin antibodies (TG-Abs)] were determined, thyroid function was evaluated by measuring the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free reactions of thyroid hormones were assessed. The detection rates of TPO-Abs and TG-Abs were 22.2 and 20.5%, respectively, which was substantially greater than those in apparently healthy individuals matched by age and gender. The frequency of positive thyroid Abs was significantly higher in females. Age at the moment of examination and the duration of DM1 were not found to have an impact on the detection rate of thyroid Abs. The ultrasound signs of autoimmune thyroid diseases were revealed in 19.1% of the cases. 10.0% of the patients with DM1 were found to have these or those TG dysfunctions the most common of which was subclinical hypothyroidism (6.60%). A comprehensive TG assessment in the young patients with DM1 demonstrated the typical signs of autoimmune thyroid disease in 14.2% of the examinees. In the patients with autoimmune thyroid disease, the thyroid was significantly larger and the levels of TSH, TPO-Abs, and TG-Abs were higher than the patients without autoimmune thyroid disease and those at risk for the latter. The proportion of females was significantly higher among the patients