

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., Кремникова 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

with concomitant autoimmune thyroid disease than that among those without the signs of this condition. It has been concluded that the high incidence of autoimmune thyroid disease in young patients with DM1 permits the authors to recommend a screening for its early detection, which involves the measurement of the serum level of TPO-Abs and TG ultrasonography in all females with first detected DM1.

Key words: type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroid diseases, young patients

Согласно данным литературы, у лиц с сахарным диабетом типа 1 (СД1) достоверно чаще, чем в популяции практически здоровых лиц, встречаются аутоантитела (АТ) к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), тиреоглобулину (АТ-ТГ), париетальным клеткам желудка, аутоантигенам клеток коры надпочечников, мозгового вещества надпочечников, клеток аденогипофиза, поперечно-полосатых мышц, эндомиозию, глиадину, ядерным антигенам и др. [12, 13]. Обнаружение повышенных уровней одного или нескольких вышеперечисленных типов АТ является маркером наличия или же высокого риска возникновения соответствующих органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Наиболее часто у лиц с СД1 встречается аутоиммунная патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), частота встречаемости которого, согласно данным литературы, колеблется от 3,9% [17] до 26,6% случаев СД1 [14].

Поскольку наиболее частым аутоиммунным заболеванием ЩЖ у лиц с СД1 является АИТ [8, 19], то при изучении распространенности аутоиммунных тиреопатий у лиц с СД1 центральное место занимает исследование уровней АТ-ТПО [1]. Еще в 1981 г. W. Riley и соавт. при обследовании 771 пациента молодого возраста с СД1 показали, что у 17,6% лиц выявляются позитивные АТ-ТПО, причем чаще у лиц женского пола и белой расы. У 7% лиц с позитивными АТ-ТПО был выявлен гипертиреоз, у 38% — гипотиреоз. Также было показано, что у лиц с СД1 и позитивными АТ-ТПО с относительно высокой частотой встречаются АТ к париетальным клеткам желудка и клеткам коры надпочечников (16,8 и 5,1% соответственно) [18].

Частота встречаемости АТ-ТПО у больных СД1, по данным разных авторов, колеблется в достаточно широких пределах — от 4—5,5% [18], 14—22% [7, 8, 19] до 50% [6]. Для сравнения — у практически здоровых лиц молодого возраста позитивные АТ-ТПО встречаются в 1,9% [8] — 10—11,3% случаев [10]. Такая существенная разница в частоте тиреоидных АТ у лиц с СД1, по нашему мнению, обусловлена различиями в исследуемых когортах пациентов: обследованы лица, проживающие на разных территориях; кроме того, исследуемые популяции значительно различаются по возрастно-половому составу, длительности заболевания и т. д.

Следует отметить, что если частоту встречаемости тиреоидных АТ у пациентов с СД1 исследовали достаточно широко, то значительно меньше внимания уделяли комплексной оценке состояния ЩЖ, которая позволила бы сделать выводы о распространенности и характере аутоиммунных тиреопатий у лиц с СД1. В свою очередь данные о частоте и характере аутоиммунной патологии ЩЖ и факторах, их определяющих, предоставят возможность обосновать необходимость скрининга аутоиммунной патологии ЩЖ или отсутствие такой

необходимости, а также определить объем скрининговых мероприятий, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Пациенты. Обследовано 288 лиц молодого возраста с СД1. Отбор пациентов для участия в исследовании осуществляли по следующим критериям: наличие СД1; возраст на момент обследования 5—30 лет; стаж СД1 не более 20 лет. Среди обследованных было 158 (54,9%) лиц женского пола и 130 (45,1%) — мужского. Общая характеристика обследованных представлена в табл. 1.

Лабораторные и инструментальные методы. Уровни ТТГ, свТ₄, свТ₃ оценивали радиоиммунным методом с использованием наборов "Immunotech" (норма: ТТГ 0,17—4,05 мЕд/л; свТ₄ 11,5—23,0 пмоль/л; свТ₃ 2,5—5,8 пмоль/л). Уровни АТ-ТПО определяли радиоиммунным методом наборами "Immunotech", уровни АТ-ТГ — радиоиммунным методом наборами ХОП ИБОХ. Позитивными считали уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ более 100 мЕд/л. Содержание АТ-ТПО, АТ-ТГ и ТТГ также определяли у 250 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми больными СД1.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ осуществляли с помощью аппарата "Hewlett Packard Image Point" линейным датчиком 7,5 Мгц в реальном масштабе времени. Для определения объема ЩЖ проводили ее биометрию по общепринятой методике J. Вгунн и соавт. (1981). Оценку объема ЩЖ проводили согласно нормативам объема ЩЖ (в см³) у здоровых лиц мужского и женского пола, предложенным в методических рекомендациях "Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов" (1992) [4]. Фактический объем ЩЖ, помимо абсолютных значений, выражали в процентном отношении от должного, где за 100% принимали весь допустимый интервал используемого норматива ($M \pm \sigma$). Также по результатам УЗИ оценивали однородность, эхогенность, структуру, васкуляризацию ЩЖ, наличие образований в ткани ЩЖ и их характер.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили средствами прикладной

Таблица 1

Общая характеристика обследованных с СД1

Показатель	$M \pm \sigma$ (min—max)
Возраст, годы	18,3 $\pm$ 5,69 (5,5—30,0)
Возраст на момент манифестации СД1, годы	12,8 $\pm$ 5,96 (1,2—30,0)
Длительность заболевания, годы	5,5 $\pm$ 4,70 (0,04—20,0)

программной системы STATISTICA 6,0 (Stat Soft, 2001). Использовали описательную статистику с изучением статистических показателей распределения признаков (средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), интерквартильный интервал [25%; 75%] минимальное (min) и максимальное (max) значение), а также долей признаков в рассматриваемой выборке. Проверку соответствия реального распределения переменных нормальности осуществляли с использованием теста Колмогорова—Смирнова. Среди рассматриваемых переменных значимо отличаются от нормального распределения уровни АТ. Поэтому при их описании использовали медианы, достоверность различий между группами оценивали с помощью U-теста Манна—Уитни; при сравнении более 2 групп использовали критерий Краскела—Уоллиса; корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для сравнения долей признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Частота встречаемости и уровни тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1. В целом по группе частота встречаемости АТ-ТПО составила 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%, частота одновременной регистрации АТ-ТПО и АТ-ТГ — 6,8%. Таким образом, у лиц молодого возраста с СД1 позитивные АТ-ТПО и/или АТ-ТГ зарегистрированы в 35,9% случаев. Уровни тиреоидных АТ колебались от 0 до 7619,7 Ед/мл, медиана АТ-ТПО составила 10,0 Ед/мл [5,7; 58,4], медиана АТ-ТГ — 39,0 Ед/мл [34,0; 48,0]. У практически здоровых лиц контрольной группы частота встречаемости АТ-ТПО составила 2,4%, АТ-ТГ — 2,8%, что с высокой степенью статистической значимости ниже, чем у пациентов с СД1 ($p < 0,00001$). Уровни тиреоидных АТ в контрольной группе также оказались ниже, чем у лиц с СД1: медиана уровней АТ-ТПО составила 7,0 Ед/мл [6,4; 8,3], медиана АТ-ТГ — 36,0 Ед/мл [26,0; 44,0].

Как известно из данных литературы, женщины подвержены тиреоидному аутоиммунитету в значительно большей степени, чем мужчины. Аналогичные данные получены у обследуемых пациентов с СД1: частота позитивных тиреоидных АТ выше у лиц женского пола по сравнению с мужским, различия статистически значимы для АТ-ТПО (АТ-ТПО — 27,8% против 15,4%, $p = 0,017$; АТ-ТГ — 21,5% против 19,0%, $p = 0,758$).

Для анализа частоты встречаемости тиреоидных АТ в зависимости от возраста на момент обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — лица в возрасте 6—18 лет на момент обследования ($n = 156$), 2-я — лица в возрасте старше 18 лет на момент обследования ($n = 132$).

Частота встречаемости АТ-ТПО составила в вышеуказанных 2 группах 23,1 и 21,2% ($p = 0,813$), частота встречаемости АТ-ТГ — 16,2 и 25,7% ($p = 0,100$). Таким образом, статистически значимых различий частоты встречаемости тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 в зависимости от возраста на момент обследования не выявлено. Эти

данные были подтверждены результатами проведенного рангового корреляционного анализа по Спирмену: коэффициент корреляции частоты позитивных АТ-ТПО в зависимости от возраста на момент обследования составил 0,02 ($p = 0,752$), позитивных АТ-ТГ — 0,11 ($p = 0,107$).

С целью уточнения, имеет ли место некая взаимосвязь длительности диабета и возникновения аутоагрессии к антигенам ЩЖ или же такая взаимосвязь отсутствует, нами был выполнен ранговый корреляционный анализ. Результаты анализа показали отсутствие статистически значимой взаимосвязи между наличием позитивных тиреоидных АТ и длительностью диабета, коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену составили 0,10; $p = 0,460$ для АТ-ТПО и 0,26; $p = 0,074$ для АТ-ТГ.

Ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ у обследованных с СД1. Как известно, наиболее важными ультразвуковыми признаками аутоиммунной патологии ЩЖ в целом и АИТ в частности являются следующие: диффузное снижение эхогенности ЩЖ, диффузная неоднородность структуры, изменение рисунка структуры ЩЖ от мелко-среднеэхоистого до крупноэхоистого, ложноузловое. При этом размеры железы при АИТ могут быть как увеличенными, так и уменьшенными.

Эхогенность ЩЖ в пределах нормы была определена у 235 (81,6%) обследованных, диффузное снижение эхогенности — у 53 (18,4%) лиц с СД1. Еще у 2 человек была зарегистрирована диффузная неоднородность структуры железы с характерным для АИТ изменением рисунка структуры. Таким образом, признаки аутоиммунной патологии ЩЖ той или иной степени выраженности выявлены у 55 (19,1%) пациентов молодого возраста с СД1.

Гипертрофия ЩЖ, определяемая как превышение объема ЩЖ более 100% нормы с учетом возраста, пола и площади поверхности тела [3], была выявлена у 116 (40,3%) обследованных. Наши данные свидетельствуют о достоверной корреляционной взаимосвязи между объемом ЩЖ и наличием ультразвуковых признаков АИТ: коэффициент ранговой корреляции составил 0,16; $p = 0,006$.

Функциональное состояние ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1. Известно, что аутоиммунные тиреоидные заболевания в большом числе случаев сопровождаются нарушениями функции ЩЖ. Поскольку скрининговым тестом для оценки функции ЩЖ является определение в крови уровня ТТГ, нами был оценен уровень последнего у обследованных с СД1.

Таблица 2

Распределение лиц с СД1 в зависимости от функционального состояния ЩЖ

Функциональное состояние ЩЖ	Число обследованных	
	абс.	%
В пределах нормы	259	89,93
Субклинический гипотиреоз	19	6,60
Манифестный гипотиреоз	3	1,04
Субклинический гипертиреоз	3	1,04
Манифестный гипертиреоз	4	1,39

В целом по группе уровень ТТГ колебался от 0,01 до 29,0 мЕд/л, медиана составила 2,04 мЕд/л [1,24; 3,32]. Нормальное значение ТТГ было выявлено у 259 (89,9%), повышенный уровень — у 22, пониженный — у 7 человек. У всех пациентов с уровнями ТТГ выше или ниже нормальных значений определяли содержание свТ₄. Кроме того, у лиц с уровнями ТТГ ниже нормы определяли уровень свТ₃.

Затем пациентов с СД1 распределили на 5 подгрупп в зависимости от функционального состояния ЩЖ (табл. 2): 1) функция ЩЖ в пределах нормы: уровень ТТГ в пределах нормальных значений; 2) субклинический гипотиреоз: уровень свТ₄ в пределах нормы, ТТГ повышен; 3) манифестный гипотиреоз: уровень свТ₄ снижен, ТТГ повышен; 4) субклинический гипертиреоз: уровни свТ₄ и свТ₃ в пределах нормы, содержание ТТГ снижено; 5) манифестный гипертиреоз: уровни свТ₄ и/или свТ₃ повышены, содержание ТТГ снижено.

Как следует из табл. 2, у 10,07% лиц молодого возраста с СД1 были выявлены те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ, наиболее частым видом нарушений оказался субклинический гипотиреоз (6,60% случаев).

Комплексная оценка распространенности и характера аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1. Для диагностики аутоиммунной патологии ЩЖ мы использовали клинические рекомендации по диагностике АИТ у детей [3] и взрослых [2]. Как следует из рекомендаций, российские специалисты в области как детской, так и взрослой эндокринологии сходятся во мнении, что "большими" диагностическими признаками АИТ являются наличие тиреоидных АТ и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. Кроме того, у детей и подростков к признакам АИТ отнесено увеличение объема ЩЖ, а у взрослых — наличие гипотиреоза: манифестного или стойкого субклинического. Вероятно, это расхождение во мнениях детских и взрослых эндокринологов России обусловлено не только различиями клинической картины и течения АИТ в разных возрастных группах, но и дискуссируемостью обсуждаемых диагностических критериев.

Мы использовали следующие диагностические критерии аутоиммунной патологии ЩЖ: 1) нали-

чие позитивных тиреоидных АТ (> 100 ЕД/мл); 2) наличие типичной сонографической картины аутоиммунной тиреопатии; 3) наличие гипотиреоза: манифестного или субклинического. Диагноз аутоиммунной тиреопатии ставили при наличии по крайней мере 2 из 3 вышеперечисленных критериев. Наличие гипотиреоза мы не считали облигатным диагностическим признаком АИТ по 2 причинам: 1) достаточно большую часть обследованных составили дети и подростки; 2) в Республике Беларусь после аварии на Чернобыльской АЭС ряд авторов описали рост распространенности тиреоидных АТ у лиц, проживающих в неблагоприятных радиологических условиях [15, 16], а также рост заболеваемости АИТ среди жителей Беларуси в целом с максимальными темпами роста в загрязненных радионуклидами регионах [5], что диктует необходимость более строгого подхода к диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ.

При выявлении типичной сонографической картины аутоиммунной тиреопатии в отсутствие в сыворотке крови диагностических уровней тиреоидных АТ и гипотиреоза, а также при выявлении диагностических концентраций тиреоидных АТ в отсутствие типичной сонографической картины аутоиммунной патологии ЩЖ и гипотиреоза пациентов относили к группе риска развития аутоиммунной тиреопатии.

Согласно полученным нами данным, типичные признаки аутоиммунной патологии ЩЖ были выявлены у 14,2% пациентов с СД1. Среди 41 человека с аутоиммунными тиреопатиями было 30 (73,2%) лиц женского пола и 11 — мужского. При анализе функционального состояния ЩЖ пациенты с СД1 и сопутствующей аутоиммунной тиреоидной патологией распределились следующим образом: у 19 (46,3%) человек наблюдался эутиреоз, у 3 (7,3%) — манифестный гипотиреоз, у 12 (29,3%) — субклинический гипотиреоз, у 4 (9,8%) — манифестный гипертиреоз, у 3 (7,3%) — субклинический гипертиреоз (бессимптомное снижение уровня ТТГ).

Повышенный риск развития аутоиммунной патологии ЩЖ был выявлен у 23,6% пациентов с СД1. Из 68 пациентов группы риска развития аутоиммунных тиреопатий 43 (63,2%) составили лица женского пола, 25 — мужского. Большинство лиц

Таблица 3

Характеристика лиц с СД1 в зависимости от наличия признаков аутоиммунной тиреопатии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Лица с аутоиммунными тиреопатиями ($n = 41$)	Группа риска по аутоиммунным тиреопатиям ($n = 68$)	Лица без признаков аутоиммунных тиреопатий ($n = 179$)	Значимость различий (p)
Доля лиц женского пола, %	73,2**	63,2*	47,5	
Средний возраст, годы	$19,8 \pm 6,04$	$17,7 \pm 5,37$	$18,2 \pm 5,69$	0,249
Средний возраст на момент манифестации СД1, годы	$14,0 \pm 6,76$	$12,3 \pm 5,78$	$12,8 \pm 5,83$	0,526
Средний стаж СД1, годы	$5,9 \pm 5,52$	$5,4 \pm 4,08$	$5,5 \pm 4,75$	0,896
Средняя доза инсулина на 1 кг массы тела в сутки, ЕД/кг	$0,73 \pm 0,26$	$0,79 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,26$	0,325
Средний объем ЩЖ, мл	$16,7 \pm 7,67$	$13,2 \pm 5,56$	$12,0 \pm 5,21$	0,00001
Медиана ТТГ, мЕд/л	3,92	1,90	2,00	0,008
Медиана АТ-ТПО, ЕД/мл	412,9	33,26	7,72	0,0001
Медиана АТ-ТГ, ЕД/мл	55,0	44,0	37,0	0,00001

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с лицами без признаков аутоиммунных тиреопатий.

этой группы (70,6%) имели серологические признаки аутоиммунной тиреоидной патологии, т. е. позитивные АТ-ТПО и/или АТ-ТГ, у 29,4% выявлялась типичная сонографическая картина аутоиммунной тиреопатии в отсутствие позитивных тиреоидных АТ.

Признаки аутоиммунной патологии ЩЖ отсутствовали у 179 (62,2%) пациентов с СД1, 85 из которых — женщины (47,5%), 94 — мужчины.

Мы провели сравнительную оценку вышеописанных групп пациентов по некоторым клиническим показателям, результаты анализа представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, пациенты с СД1 представленных 3 групп не различаются по возрасту на момент обследования, возрасту на момент манифестации СД1, стажу СД1 и дозе вводимого инсулина на 1 кг массы тела в сутки. Однако выявлено, что 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 тиреопатий. У лиц группы риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ объем железы и уровень АТ-ТПО также достоверно выше по сравнению с пациентами без признаков аутоиммунных тиреопатий. Кроме того, доля лиц женского пола достоверно выше ($p < 0,01$) среди лиц с сопутствующей аутоиммунной патологией ЩЖ по сравнению с группой лиц без признаков аутоиммунной тиреопатии.

Обсуждение

Выполненное нами исследование частоты встречаемости важнейших маркеров тиреоидного аутоиммунитета показало, что у лиц молодого возраста с СД1 частота АТ-ТПО составляет 22,2%, АТ-ТГ — 20,5%. АТ-ТПО и/или АТ-ТГ нами зарегистрированы у 35,9% пациентов с СД1. Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными W. Riley и соавт. [18], M. Roldan и соавт. [19], C. De Block и соавт. [7] и др.

Данные литературы, а также полученные нами результаты исследования позволяют утверждать, что лица женского пола с СД1 подвержены тиреоидному аутоиммунитету в значительно большей степени, чем мужского [9, 11, 12, 14, 18–20]. На сегодняшний день неоспорим тот факт, что в популяции практически здоровых лиц частота встречаемости позитивных тиреоидных АТ нарастает с увеличением возраста обследуемых. С клинической точки зрения это проявляется ростом заболеваемости аутоиммунной патологией ЩЖ с увеличением возраста. В литературе имеются данные о наличии подобной закономерности и у пациентов с СД1 молодого возраста: по данным R. Holl и соавт., частота позитивных АТ-ТПО возрастает с 3,7% у лиц младше 5 лет на момент обследования до 25,3% в возрастной группе 15–20 лет [9]. Однако, согласно полученным нами данным, статистически значимые различия частоты позитивных тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 в зависимости как от возраста на момент обследования, так и от длительности диабета отсутствуют.

Выявленная нами достаточно высокая частота встречаемости тиреоидных АТ у лиц молодого возраста с СД1 все же не является достаточным аргументом для рекомендации скрининга тиреоидной аутоагрессии у лиц с СД1. Как указывалось ранее, выявление специфических АТ в позитивных концентрациях не является безусловным доказательством наличия соответствующего органоспецифического аутоиммунного заболевания. Говоря о диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ, необходимо отметить, что хотя определение в сыворотке крови тиреоидных АТ и занимает центральное место, но это лишь один из имеющихся диагностических критериев последней. В то же время существует мнение, что позитивные тиреоидные АТ могут длительно персистировать без каких-либо клинических проявлений [2]. Несомненный вред в плане как течения диабета, так и здоровья в целом приносят лишь клинически манифестные формы аутоиммунной тиреоидной патологии, протекающие с нарушениями функции ЩЖ той или иной степени выраженности. В связи с этим для того чтобы обосновать необходимость скрининга тиреоидной аутоагрессии у лиц с СД1, на наш взгляд, следует доказать наличие достаточно большого числа случаев тех или иных нарушений функции ЩЖ у данной категории больных. По результатам выполненного исследования разного рода нарушения функции ЩЖ были выявлены у 10,07% пациентов молодого возраста с СД1, что, на наш взгляд, является достаточно веским аргументом в пользу необходимости скрининга аутоиммунных тиреопатий у данной категории больных. Важно отметить, что только у 62,2% обследованных отсутствовали признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. У пациентов с СД1 и сопутствующей аутоиммунной тиреопатией зарегистрировано статистически значимое увеличение уровня ТТГ и объема ЩЖ, определяемого сонографически, по сравнению с пациентами с СД1 без признаков аутоиммунной патологии ЩЖ. Те или иные нарушения функционального состояния ЩЖ были выявлены у 53,7% обследованных с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ.

Все вышесказанное указывает на серьезность и масштабность проблемы формирования сопутствующей аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 и диктует необходимость проведения мероприятий по раннему выявлению последней. Однако важными вопросами, которые требуют ответа, также являются следующие: 1) какова последовательность скрининговых мероприятий; 2) в какие сроки должен осуществляться скрининг; 3) все пациенты с СД1 должны подвергаться скринингу или какие-то определенные категории.

По мнению большинства исследователей, уровень АТ-ТПО является более специфичным маркером тиреоидной аутоагрессии, в то время как содержание АТ-ТГ хотя и является маркером аутоиммунной реакции против антигена ЩЖ, но может быть повышено при многих других состояниях. Существует мнение о том, что регистрация позитивных АТ-ТГ без одновременного выявления позитивных АТ-ТПО не является достоверным маркером аутоиммунной патологии ЩЖ [10]. В связи с вышесказанным именно АТ-ТПО занимают при-

оритетное место в оценке специфической тиреоидной аутоагрессии. По нашим данным, у 82,9% лиц с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ были выявлены позитивные АТ-ТПО, у 36,6% — позитивные АТ-ТГ. Вышеизложенное подтверждает приоритетное место определения уровня АТ-ТПО в диагностике аутоиммунной патологии ЩЖ. Однако достаточно ли для I этапа скрининга только определения уровня АТ-ТПО? Как уже упоминалось выше, у части пациентов с СД1 выявляются типичные сонографические признаки аутоиммунной тиреопатии в отсутствие позитивных тиреоидных АТ. В связи с этим, по нашему мнению, минимальный объем скрининга должен включать в себя определение АТ-ТПО и УЗИ ЩЖ, а поскольку при отсутствии статистически значимой динамики частоты позитивных АТ-ТПО в зависимости от стажа СД1 максимальная частота АТ-ТПО, по нашим данным, выявляется в течение 1-го года болезни, первичное обследование на предмет выявления сопутствующей аутоиммунной тиреопатии целесообразно осуществлять в 1-й год болезни, т. е. у лиц с впервые выявленным СД1. В случае отсутствия признаков аутоиммунной тиреопатии при первичном обследовании, вероятно, необходимо повторное обследование. Однако для получения достаточной аргументации в пользу его необходимости и установления периодичности проведения процедуры скрининга необходимо проведение проспективного исследования состояния ЩЖ у лиц с СД1.

Обязательному скринированию, безусловно, должны подвергаться лица женского пола в связи с выявленной достоверно более высокой частотой аутоиммунной патологии ЩЖ, в том числе с нарушениями функции ЩЖ.

Несомненный интерес также представляют пациенты с СД1 и аутоиммунной патологией ЩЖ без нарушений функции ЩЖ на момент обследования, а также лица группы риска развития аутоиммунных тиреопатий. Главный вопрос, на который мы, к сожалению, не можем дать ответ в рамках настоящего исследования: какой процент случаев нарушений функции ЩЖ среди данной категории лиц будет выявлен при длительном наблюдении. В литературе мы нашли только 1 работу, в которой проспективно наблюдали 58 пациентов с СД1 в течение 18 лет с ежегодным анализом тиреоидной функции и определением уровня АТ-ТПО каждые 4 года. Было выявлено, что у 19 (32,8%) из 58 пациентов развились нарушения функции ЩЖ в течение периода наблюдения, из них у 18 — гипотиреоз, у 1 — транзиторный гипертиреоз. Эти нарушения чаще выявляли

среди женщин, а также в 17,9% раза чаще у лиц с позитивными АТ-ТПО [20].

Выводы

1. Выявленная высокая частота встречаемости аутоиммунной патологии ЩЖ у лиц молодого возраста с СД1 (14,2% случаев) позволяет рекомендовать включение в план обследования данной категории больных мероприятий, направленных на ее раннее выявление.

2. Процедура скрининга должна включать в себя на I этапе определение уровня АТ-ТПО в сыворотке крови и ультрасонографию ЩЖ у всех лиц женского пола с впервые выявленным СД1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данилова Л. И. Аутоиммунный тиреоидит: схемы лечения и иммунореабилитации: Метод. рекомендации. — Минск, 1997.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 50.
3. Касаткина Э. П., Мартынова М. И., Петеркова В. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 51.
4. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов: Метод. рекомендации / Дрозд В. М., Астахова Л. Н., Полянская О. Н. и др. — Минск, 1992.
5. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. Л. Н. Астаховой. — Минск, 1996.
6. Burek C. L., Rose N. R., Guire K. E., Hoffman W. H. // Autoimmunity. — 1990. — Vol. 7, N 2–3. — P. 157–167.
7. De Block C. E., De Leeuw I. H., Vertommen J. J. et al. // Clin. Exp. Immunol. — 2001. — Vol. 126, N 2. — P. 236–241.
8. Hansen D., Bennedbaek F. N., Hansen L. K. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 140, N 6. — P. 512–518.
9. Holl R. W., Bohm B., Loos U. et al. // Horm. Res. — 1999. — Vol. 52, N 3. — P. 113–118.
10. Hollowell J., Staehling N., Flanders W. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 2. — P. 489–499.
11. Lorini R., d'Annunzio G., Vitali L., Scaramuzza A. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — N 9. — Suppl. 1. — P. 89–94.
12. Maclaren N. K., Riley W. J. // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8. — Suppl. 1. — P. 34–38.
13. Mauricio D., Leiva A. // Diabetes. — 1996. — Vol. 5, N 2. — P. 13–14.
14. McCanlies E., O'Leary L., Foley T. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 5. — P. 1548–1551.
15. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 763–766.
16. Pacini F., Vorontsova T., Molinaro E. et al. // Acta Paediatr. — 1999. — Vol. 433. — P. 23–27.
17. Radetti G., Paganini C., Gentili L. et al. // Acta Diabetol. — 1995. — Vol. 32, N 2. — P. 121–124.
18. Riley W., Maclaren N., Lezotte D. et al. // J. Pediatr. — 1981. — Vol. 99, N 3. — P. 350–354.
19. Roldan M., Alonso M., Barrio R. // Diabet. Nutr. Metab. Clin. Exp. — 1999. — Vol. 12, N 1. — P. 27–31.
20. Umpierrez G., Latif K., Murphy M. et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1181–1185.

Поступила 07.03.04