

Н.С. Подчерняева, Е.И. Бокарева, А.В. Витебская

АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова, Москва, РФ

Podchernyaeva N.S., Bokareva E.I., Vitebskaya A.V.

AUTOIMMUNE PATHOLOGY OF THYROID GLAND IN PATIENTS WITH JUVENILE SCLERODERMA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Системные аутоиммунные заболевания (АЗ) и, в частности, системная склеродермия (ССД), у большой доли пациентов сочетаются с органоспецифическими АЗ, среди которых наиболее часто выявляют аутоиммунную патологию щитовидной железы (АЩЖ). Данные о частоте АЩЖ при ювенильных формах как системной (ЮССД), так и ограниченной склеродермии (ЮОСД) требуют уточнения. Цель исследования – установить частоту и структуру АЩЖ у больных ЮСД. В 2012–2014 гг. проведено когортное проспективное исследование, включившее 101 ребенка с ЮСД (83 с ЮОСД и 18 ЮССД) в возрасте 3–17 лет (Д:М=3,6:1). Определяли уровни свободного трийодтиронина (св. Т₃), свободного тироксина (св. Т₄), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител (АТ) к тиреопероксидазе (ТПО) в крови, проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ). АЩЖ отмечена у 6 (5,94%) больных, из них у 5 (5%) – аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и одного (1%) – диффузный токсический зоб (ДТЗ), которому предшествовал АИТ с субклиническим гипотиреозом. Увеличение объема ЩЖ отмечалось только у одного ребенка с АИТ, у остальных 4 из 5 детей с АИТ и у 7 из 12 детей с титрами АТ к ТПО в пределах референсных значений объем ЩЖ был ниже 3-го центиля для данного возраста и пола. Незначительное повышение ТТГ (5,0–6,0 мкМЕ/л) обнаружено лишь у 3 детей. Наследственность по АЩЖ была отягощена у 10% детей. Таким образом, при ЮСД отмечается высокая частота АЩЖ, превышающая популяционную, при этом у большинства больных объем ЩЖ не увеличен, что может быть обусловлено особенностями течения аутоиммунного процесса в ткани ЩЖ на фоне ЮСД и базисной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ювенильная склеродермия, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, дети.

Systemic autoimmune diseases (AD) and, in particular, systemic scleroderma (SSc), often combine with organ specific AD, including autoimmune thyroiditis. Data on frequency of autoimmune thyroiditis in juvenile forms like systemic and limited scleroderma (CREST syndrome) require clarification. Objective of the study – to reveal the frequency and structure of autoimmune thyroiditis in patients with juvenile scleroderma. A cohort prospective study, including 101 children with juvenile scleroderma (83 with limited scleroderma and 18 with systemic scleroderma) aged 3–17 years (F:M=3.6:1) was performed in 2012–2014. Levels of free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH) and antibodies (Abs) to thyroid peroxidase (TPO) levels were measured; ultrasonography (US) of the thyroid gland (TG) was performed during the study. Autoimmune thyroiditis detected in 6 (5,94%) patients, including 5 (5%) with autoimmune thyroiditis (AIT) and one (1%) with diffuse toxic goiter (DTG) preceded by AIT with subclinical hypothyroidism. The increase in thyroid was noted in only one child with

Контактная информация:

Подчерняева Надежда Степановна – д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (499) 248-46-22, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
Статья поступила 14.08.15, принята к печати 2.09.15.

Contact Information:

Podchernyaeva Nadezhda Stepanovna – PhD, prof. of Childhood Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (499) 248-46-22, E-mail: n-cherny2011@mail.ru
Received on Aug. 14, 2015, Submitted for publication on Sept. 2, 2015.

AIT, the remaining 4 out of 5 children with AIT and 7 out of 12 children with titers of antibodies to TPO within the reference values of thyroid volume was below the third percentile for that age and sex. Minor increase in TSH (5,0–6,0 mIU/l) was found only in 3 children. Heredity of AIT was aggravated in 10% of children. Thus, juvenile scleroderma is often combined with AIT, exceeding population-based levels. But volume of the thyroid gland was not enlarged in most patients, what can be related to the flow of autoimmune process in thyroid tissue and basic therapy.

Keywords: autoimmune thyroid disease, juvenile scleroderma, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, children.

Аутоиммунные заболевания (АЗ), при которых множественные нарушения иммунной системы приводят к утрате иммунологической толерантности к собственным антигенам, занимают все большее место в структуре патологии детского возраста. Среди органоспецифических АЗ у детей наиболее часто встречаются аутоиммунная патология щитовидной железы (АПЩЖ) и сахарный диабет 1-го типа. В последние десятилетия отмечено увеличение распространенности системных АЗ, в т.ч. ювенильных форм с дебютом в детском и подростковом возрасте, в число которых входит ювенильная системная склеродермия (ЮССД). Отличительной характеристикой ЮССД является развитие фиброзно-склеротических изменений кожи и подлежащих тканей, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов в сочетании с вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно. Термином «ювенильная склеродермия» (ЮСД) принято объединять ЮССД с ювенильной ограниченной склеродермией (ЮОСД), при которой поражение ограничено кожей и подлежащими тканями [1].

Эпидемиологические исследования продемонстрировали возможность чередования АЗ либо их сосуществование у одного пациента или у членов одной семьи. Наиболее часто различные АЗ ассоциированы с аутоиммунной тиреоидной патологией. В частности, отмечено сочетание АПЩЖ с сахарным диабетом 1-го типа, витилиго, пернициозной анемией, целиакией, аутоиммунной патологией печени, рассеянным склерозом, *miastenia gravis*, *alopecia areata* и др. [2]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из проявлений аутоиммунных полигландулярных синдромов I и II типов и синдрома IPX (X-сцепленной иммунодисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии) [3, 4]. Установлена ассоциация АПЩЖ с системными АЗ: системной красной волчанкой, системной склеродермией, синдромом Шегрена, смешанным заболеванием соединительной ткани и др. [4–8]. Патогенетические механизмы ассоциации различных АЗ до конца не ясны, предполагают, что ключевую роль в формировании полиаутоиммунитета играют дефекты иммунной системы, ассоциированные с полиморфизмом различных генов, в совокупности с внешнесредовыми факторами и гормональными нарушениями [6].

Взаимосвязь между АПЩЖ и АЗ лучше изучена у взрослых. Публикации, касающиеся этой проблемы у детей, немногочисленны, однако имеются данные об ассоциации АЗ и у детей. Так, Alvarez Madrid С. и соавт. [9], наблюдая

в течение 2 лет 145 детей с различными ревматическими заболеваниями, у 4,14% девочек выявили клинически асимптомную АПЩЖ, преимущественно у больных ювенильным ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Описаны отдельные случаи сочетания АПЩЖ с ЮОСД [10].

Развитие еще одного или даже нескольких АЗ на фоне уже имеющегося нередко существенно меняет клиническую картину и ухудшает прогноз. В то же время диагностика формирующейся патологии, особенно у больных с системными заболеваниями и полиморфной симптоматикой, представляет большие трудности. С учетом этого частота и особенности манифестации АПЩЖ у детей с ЮСД, являющейся второй по частоте встречаемости среди системных заболеваний соединительной ткани у детей, требуют изучения.

Цель работы: установить частоту и структуру АПЩЖ у больных ЮСД.

Материалы и методы исследования

Проведено когортное проспективное исследование, включившее 101 пациента (79 девочек и 22 мальчика, д:м=3,6:1) с ЮСД в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $11,5 \pm 3,7$ лет). Практически это были все пациенты с ЮСД, поступавшие в ревматологическое отделение Университетской детской клинической больницы в 2012–2014 гг. Всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, по результатам которого у 83 детей (82,2%) была диагностирована ЮОСД: бляшечная форма у 33, линейная форма у 29, в т.ч. у 7 с распространенным поражением по гемитипу, распространенная форма у 21. У 18 детей (17,8%) наблюдалась ЮССД, из них у 7 – акросклеротическая форма, у 11 – диффузная форма.

При физикальном исследовании визуально и пальпаторно определяли размеры ЩЖ, выявляли клинические признаки нарушения ее функции. При УЗИ оценивали структуру и эхогенность ткани ЩЖ, определяли тиреоидный объем путем расчета по линейным размерам максимальных срезов по формуле Брунна ($V=0,479 \cdot A \cdot B \cdot C$, где А – ширина доли, В – длина доли, С – глубина, 0,479 – коэффициент эллипсоидности). Суммарный объем ЩЖ рассчитывали путем сложения объемов правой и левой долей, полученные результаты сравнивали с нормативами объема ЩЖ у детей по данным таблиц F. Delange (1997). Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы определяли уровни гормонов тиреоидного комплекса в крови: свободного трийодтиронина (св. Т₃), свободного тироксина (св. Т₄), тиреотропного гор-

**Клиническая характеристика больных ЮСД с увеличенным
и неувеличенным объемом ЩЖ**

Признаки	1-я группа больных с неувеличенным объемом ЩЖ (n=96)	2-я группа больных с увеличенным объемом ЩЖ (n=5)
Пол (д/м)	76/20	3/2
Возраст, годы $M \pm m$ (min-max)	11,4 \pm 3,7 (3-17)	11,5 \pm 2,3 (9-16)
Соотношение больных с очаговой и системной формами ЮСД	79/17	4/1
Доля больных, получавших глюкокортикоиды, абс. (%)	67 (69,8)	3 (60)
Доля больных, получавших метотрексат, абс. (%)	27 (28,1)	1 (20)
Наличие отягощенной наследственности по АПЩЖ, абс. (%)	7 (7,3)	3 (60)*

Здесь и в табл. 2 и 3: * $p < 0,05$.

мона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) иммунохимолюминисцентным методом.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, SPSS 15.0. Количественные переменные представляли в виде средних значений с определением стандартного отклонения, качественные – в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов (%). Оценку достоверности различий относительных показателей между группами производили на основании критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

При физикальном осмотре увеличение ЩЖ I степени (ВОЗ, 2001) было обнаружено у одного ребенка и увеличение II степени – у 3 детей. Следует отметить, что у части наших пациентов пальпация была малоинформативна в связи с наличием ожирения, обусловленного медикаментозным синдромом Иценко-Кушинга.

По данным УЗИ ЩЖ, у 96 (95%) больных объем ЩЖ соответствовал возрастным нормам (1-я группа), а у 5 (5%) детей (2-я группа) отмечалось увеличение объема ЩЖ, который составлял соответственно 220, 190, 170, 140 и 120% от верхней границы нормы, принятой за 100%. Лишь у 2 из этих 5 детей увеличение ЩЖ было отмечено до поступления в наше отделение по

месту жительства. Клиническая характеристика больных ЮСД представлена в табл. 1.

В обеих группах преобладали девочки, однако соотношение девочек и мальчиков среди пациентов с неувеличенной ЩЖ было большим, чем в группе больных с увеличенным объемом ЩЖ (3,8:1 vs 1,5:1). Средний возраст пациентов в обеих группах был одинаковым, однако во 2-й группе не было больных младше 9 лет. Группы пациентов были сопоставимы по соотношению пациентов с системной и очаговой ЮСД и проводимой терапии. Наследственность по АПЩЖ была отягощена у 10 (10%) детей, но у больных 2-й группы с зобом была достоверно чаще. У матерей 7 детей 1-й группы был АИТ, во 2-й группе у матерей 2 детей был АИТ и у тети по линии матери одной больной – диффузный токсический зоб (ДТЗ).

У большинства детей 1-й группы эхографическая картина неувеличенной ЩЖ соответствовала норме (табл. 2), изменения экоструктуры отмечались лишь у 12 (12,5%) больных, у 19 (19,8%) наблюдалось усиление кровотока в ткани ЩЖ.

Частота выявления различных патологических эхографических признаков у больных 2-й группы с зобом была достоверно более высокой, чем у больных 1-й группы.

Таблица 2

Частота выявления патологических эхографических признаков у больных ЮСД

Эхографические признаки	Частота выявления эхографических изменений	
	у больных с неувеличенным объемом ЩЖ (1-я группа) (n=96)	у больных с увеличенным объемом ЩЖ (2-я группа) (n=5)
Изменения экоструктуры, абс. (%): неоднородность паренхимы наличие гипо- и/или гиперэхогенных включений нечеткость контура ЩЖ	12 (12,5)	3 (60)*
	12 (12,5)	3 (60)*
	7 (7,3)	2 (40)
	7 (7,3)	2 (40)
Усиление кровотока при центральном дуплексном картировании	19 (19,8)	4 (80)**

** $p < 0,01$.

Уровни тиреоидных гормонов и частота выявления повышенного титра АТ к ТПО у больных ЮСД

Показатели	1-я группа больных с неувеличенным объемом ЩЖ (n=96)	2-я группа больных с увеличенным объемом ЩЖ (n=5)
Св. Т ₃ , пмоль/л (M±m) (норма 3,5–6,5 пмоль/л)	5,7±1,6	6,4±4,7
Св. Т ₄ , пмоль/л (M±m) (норма 11,5–23,2 пмоль/л)	14,4±2,1	17,7±7,2
ТТГ, мкМЕ/мл (M±m) (норма 0,5–4,1 мкМЕ/л)	2,7±1,4	2,6±2,3
Частота выявления повышенного титра АТ к ТПО, абс. (%)	4 (4)	2 (40)*

Результаты исследования гормонального профиля больных представлены в табл. 3. Достоверных различий показателей между группами отмечено не было.

При анализе индивидуальных показателей уровней гормонов тиреоидного комплекса у большинства было констатировано эутиреоидное состояние. Незначительное повышение ТТГ (5,1 и 5,6 мкМЕ/л) при нормальном уровне св. Т₄, свидетельствовавшее о субклиническом гипотиреозе, отмечалось у 2 больных 1-й группы с неизменной ЩЖ, и у одного мальчика 2-й группы (6,0 мкМЕ/л) с увеличенным объемом ЩЖ. У одной больной 2-й группы, объем ЩЖ которой составлял 220% от нормы, было выявлено повышение св. Т₃ до 14,3 пмоль/л, св. Т₄ до 30 пмоль/л и снижение уровня ТТГ до 0,01 мкМЕ/л, что свидетельствовало о наличии тиреотоксикоза.

Определение титра АТ к ТПО проводилось всем больным (табл. 3). В 1-й группе повышенный титр АТ к ТПО был обнаружен у 4 из 96 (4%) детей (у 3 девочек и мальчика в возрасте 11–16 лет). Титры АТ к ТПО многократно превышали нормальные значения и составляли от 967 до 1300 Ед/л (норма до 100 Ед/л). Объем ЩЖ у 3 из 4 детей соответствовал нормальным значениям, у одной больной объем ЩЖ был ниже 3-го центиля для данного возраста и пола. При УЗИ у всех были выявлены выраженные изменения эхоструктуры ЩЖ в виде выраженной неоднородности паренхимы и в двух случаях наличия гиперэхогенных включений. У всех 4 больных была ЮОСД, по поводу которой двое получали метотрексат, а остальным двум проводилось местное лечение. По результатам комплексного обследования этим детям был установлен диагноз АИТ, из них в одном случае атрофическая форма.

АТ к ТПО в титрах, не выходящих за пределы референсных значений, были обнаружены у 12 из 96 (11,9%) больных 1-й группы. У 5 из них (4 девочки и мальчик) объем ЩЖ был ниже 3-го центиля для данного возраста и пола, отмечались выраженные изменения эхоструктуры ЩЖ. Для лечения основного заболевания все эти дети длительно

получали базисную терапию глюкокортикоидами в сочетании с метотрексатом (3 больных) или пеницилламином (2 больных). По нашему мнению, нельзя исключить наличие у этих детей АИТ, клинические проявления и течение которого могли быть модифицированы применением препаратов с иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами. У остальных 7 детей функция и структура ЩЖ не были изменены, однако у 4 из них объем ЩЖ не превышал 3-й центиль для данного возраста и пола.

У остальных 80 детей 1-й группы АТ к ТПО обнаружены не были.

Среди пациентов 2-й группы с увеличенной ЩЖ повышенный титр АТ к ТПО был обнаружен у 2 из 5 детей. У девочки 16 лет гипертрофический вариант АИТ был диагностирован 5 лет назад еще до начала ЮОСД. С учетом значительного увеличения объема ЩЖ, наличия характерных изменений эхоструктуры ЩЖ и АТ к ТПО 1005 Ед/л диагноз не вызывал сомнений.

Значительное повышение уровней АТ к ТПО было отмечено еще у одной пациентки 2-й группы, установление диагноза которой вызвало трудности. Увеличение объема ЩЖ у нее впервые было обнаружено по месту жительства при диспансерном обследовании в 2009 г., функция ЩЖ была в норме. Через 3 года (январь 2012 г.) был установлен диагноз: АИТ, гипертрофическая форма. Субклинический гипотиреоз (ТТГ 6,7 мкМЕ/мл, АТ к ТПО 452,7 МЕ/мл) и назначена терапия левотироксином в дозе 25 мкг/сут. Через год (январь 2013 г.) отмечено появление умеренной тахикардии, при этом констатировано эутиреоидное состояние (ТТГ 0,92 мкМЕ/мл). К сентябрю 2013 г. объем ЩЖ по данным УЗИ, увеличился до 19,8 см³, структура железы стала диффузно неоднородной, пониженной эхогенности, отмечалось значительное усиление кровотока. Выявлено снижение ТТГ до 0,03 мкМЕ/мл и повышение уровня АТ к ТПО до 998 МЕ/мл. Эндокринологом по месту жительства состояние было расценено как медикаментозный тиреотоксикоз, в связи с чем левотироксин был отменен, однако нормализации показателей отмечено не было. Кроме того,

со слов родителей, несколько лет назад у девочки появились симметричные очаги гипопигментации кожи над локтевыми и коленными суставами, на верхних веках и вокруг рта, размеры которых постепенно увеличивались. В 2012 г. возникли очаги уплотнения и гипопигментации кожи в области голеностопных суставов, и в 2013 г. была диагностирована ЮОСД. Получала метотрексат, однако размеры очагов продолжали увеличиваться, выраженность фиброза нарастала, сформировались контрактуры в голеностопных суставах. При первом поступлении в нашу больницу в октябре 2013 г. был подтвержден диагноз ЮОСД в сочетании с витилиго. Выявлены тахикардия до 110–115 в мин и тремор пальцев рук. Объем ЩЖ составлял 13,6 см³, отмечались нечеткость ее контуров, выраженная неоднородность паренхимы за счет участков пониженной эхогенности и значительное усиление васкуляризации. Кроме АТ к ТПО (1300 Ед/л), был обнаружен высокий титр АТ к рецептору ТТГ (32 МЕ/л). Таким образом, у девочки были клинико-лабораторные признаки, характерные для ДТЗ, по поводу чего пациентке потребовалось назначение тиреостатиков.

Обращает на себя внимание, что семейный анамнез больной был отягощен: у отца и дяди по линии отца отмечалось витилиго; тетья пациентки по материнской линии, со слов матери, страдала ДТЗ и умерла в возрасте 35 лет, предположительно от тиреотоксического криза. Таким образом, нами была установлена ассоциация в одной семье системного и органоспецифических АЗ, включающих семейный случай витилиго, и наличие трех АЗ у одного ребенка. Это клиническое наблюдение мы планируем подробно представить в печати.

У мальчика 9 лет с умеренным увеличением объема ЩЖ при отсутствии изменений ее структуры и эхогенности и транзиторным субклиническим гипотиреозом титр АТ к ТПО был в пределах референсных значений. По поводу ограниченной бляшечной ЮОСД мальчик получал только местное лечение, не оказывающее системного воздействия. На наш взгляд, ребенок требует тщательного динамического наблюдения для установления окончательного диагноза.

Еще у двух детей был выявлен диффузный нетоксический зоб при отсутствии изменений эхоструктуры, функции ЩЖ и антителоносительства.

Обсуждение

По результатам обследования АПЩЖ была выявлена у 6 (5,9%) больных ЮОСД, у 5 (5%) из них был диагностирован АИТ и у одной больной (1%), вероятно, ДТЗ, которому предшествовал АИТ. Установленная нами частота АПЩЖ у детей с ЮОСД в несколько раз превышает популяционную. Согласно данным литературы, 40% всей патологии ЩЖ у детей и подростков приходится на долю АИТ, распространенность кото-

рого находится в пределах 0,1–1,2%, а ДТЗ относится к редким заболеваниям ЩЖ в педиатрической практике и наблюдается преимущественно у девочек-подростков с частотой 1–2 случая на 100 000 детей в год [11]. Так же как и среди детей с изолированной АПЩЖ, среди наших больных ЮОСД и тиреоидной патологией преобладали девочки (Д:М=5:1) пубертатного возраста [3, 11].

При ССД у взрослых АПЩЖ встречается чаще. По данным мета-обзора, обобщившего 6102 случая ССД у взрослых за период с 1960 по 2013 гг., АПЩЖ наблюдалась у 10,4% больных, из них лишь у трех был ДТЗ [12]. Опубликованы и более высокие показатели частоты АПЩЖ при ССД, достигающие 14,3% [13] и 19,6% [14]. Возможно, эти различия могут быть отчасти объяснены длительностью ССД на момент обследования, поскольку установлено, что у женщин больных ССД отмечается высокая частота появления новых случаев гипотиреоза, нарушений функции ЩЖ, появления АТ к ТПО и снижения эхоплотности ЩЖ, составляющая соответственно 15,5, 21, 11 и 14,6 случаев на 1000 больных в год [15].

Известно, что наиболее частым проявлением АИТ у детей является зоб. Напротив, у 3 из 5 наших больных ЮОСД и АИТ при наличии очень высоких уровней АТ к ТПО и характерных изменений эхоструктуры объем ЩЖ соответствовал норме, а у одной больной был ниже 3-го центиля для данного возраста и пола. Гипертрофическая форма АИТ наблюдалась лишь у одной больной.

Объем ЩЖ ниже 3-го центиля для данного возраста и пола и выраженное изменение эхоструктуры были выявлены у 5 из 12 больных с титрами АТ к ТПО в пределах нормальных значений, длительно получавших базисную терапию ГК в сочетании с метотрексатом или пеницилламином. Представляется возможным, что указанные изменения ЩЖ являются результатом АИТ, при этом невысокие титры антитиреоидных АТ и, вероятно, не столько воспалительные, сколько пролиферативные изменения в паренхиме ЩЖ обусловлены как особенностями течения аутоиммунного процесса в ЩЖ у больных ССД, так и проводимой терапией.

Аналогичные особенности отмечены и у женщин с ССД, для которых характерно уменьшение тиреоидного объема и наличие «маленькой» гипозохогенной ЩЖ [16]. Авторы предполагают, что фиброз ЩЖ у больных ССД может быть не только исходом АИТ, но и проявлением фиброзно-склеротического процесса как такового, являющегося характерным признаком ССД, на что может указывать ассоциация гипотиреоза не столько с наличием антитиреоидных АТ, сколько с уменьшением объема и снижением эхоплотности ЩЖ.

Значительно большая продолжительность заболевания и выраженность фиброзно-склеротических изменений при ССД у взрослых, вероятно, определяют и значительно более высокую

частоту снижения функции ЩЖ. Гипотиреоз отмечается у 2,4–26%, а субклинический гипотиреоз – у 3,5–26% больных ССД [16], в то время как незначительное повышение ТТГ в пределах 5,0–6,0 мкМЕ/л было выявлено лишь у 3 (3%) наших больных ЮСД.

Как уже было отмечено, у одной нашей пациентки с ЮОСД был выявлен тиреотоксикоз, до этого в течение 5 лет она наблюдалась с диагнозом АИТ и получала левотироксин по поводу субклинического гипотиреоза. Аналогичные наблюдения представлены в литературе [17, 18]. В соответствии с ретроспективными исследованиями М. Wasniewska и соавт. [19] у 3,7% детей и подростков тиреотоксикозу предшествовал диагноз АИТ с эутиреозом или даже с гипотиреозом.

Известно, что ведущая причина тиреотоксикоза, как у взрослых, так и у детей, это ДТЗ, маркером которого являются тиреостимулирующие АТ к рТТГ, а характерной особенностью – повышенное накопление радиоактивного йода при сцинтиграфии. Второй по частоте причиной тиреотоксикоза у детей считают так называемый «хаситоксикоз» (ХТ) – транзиторный, чаще субклинический тиреотоксикоз в начальном периоде АИТ, обусловленный, как считают, нерегулируемым высвобождением ранее синтезированных тиреоидных гормонов из фолликулов [20, 21]. В большинстве случаев ХТ самопроизвольно купируется через 1–23 мес и не рецидивирует, поэтому лишь часть пациентов нуждается в медикаментозном лечении [22, 23]. Считают, что ХТ отличается от ДТЗ сниженным накоплением йода при сцинтиграфии [18] и отсутствием АТ к рТТГ. Действительно, результаты международного многоцентрового исследования отметили отсутствие АТ к рТТГ у детей с АИТ и их наличие у большинства (но не у всех) пациентов с ДТЗ [22]. Вместе с тем опубликованы сообщения, не соответствующие этим утверждениям. Например, сообщается о случае ХТ у девочки-подростка, позитивной по АТ к рТТГ и с симптомами офтальмопатии [23]; или приводится случай рецидивирующего тиреотоксикоза, впервые возникшего у девочки дошкольного возраста через 2 года после дебюта АИТ с субклиническим гипотиреозом [18].

Предполагают, что объяснением этим фактам может быть активно обсуждаемая в литературе трансформация АИТ или его замещение

ДТЗ [17, 18, 20] с возможным изменением преобладающего типа АТ к рТТГ с тиреоблокирующих в фазе гипотиреоза на тиреостимулирующие с развитием тиреотоксикоза [24]. В настоящее время уже имеются генетические и патофизиологические свидетельства того, что ДТЗ и АИТ могут быть различными проявлениями единого аутоиммунного процесса в ЩЖ, при котором основополагающим является нарушение функции регуляторных Т-клеток [17, 19, 20], но это требует дальнейшего обсуждения. Опираясь на данные литературы и принятую терминологию, мы считаем, что у девочки имеет место ДТЗ, которому предшествовал АИТ.

История болезни этой пациентки является наглядной демонстрацией обсуждаемой нами проблемы. У этой девочки с ДТЗ было еще два АЗ: ЮОСД и витилиго. В семье было 4 родственника I и II степеней родства с АЗ, включая семейный случай витилиго у нашей пациентки, ее отца и дяди по отцовской линии, а также ДТЗ у тети по линии матери. В целом, наследственность по АПЩЖ была отягощена у 10% наших пациентов, что согласуется с данными литературы, в соответствии с которыми 32,4–38% родственников больных ССД имеют АЗ, доля АПЩЖ среди которых составляет от 4,9 до 9% [25, 26].

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте АПЩЖ у больных ЮСД, превышающей популяционную, которая имеет тенденцию к возрастанию по мере увеличения продолжительности основного заболевания. К числу особенностей АИТ у детей с ЮСД следует отнести преобладание вариантов АИТ с неувеличенным объемом ЩЖ, что требует включения тиреоэхографии и скрининговых лабораторных исследований в рекомендации по ведению больных ЮСД с целью своевременного выявления этой патологии.

При диагностике АИТ следует учитывать влияние базисной терапии ЮСД, включающей препараты с иммуносупрессивным и противовоспалительным эффектами, которые могут оказывать болезнь-модифицирующее действие, изменяя проявления АПЩЖ. С учетом того, что наследственный анамнез больных ЮСД нередко отягощен АПЩЖ, этот факт следует учитывать при оценке риска развития этой патологии.

Литература

1. Genne H.A., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Dilas LT, Icin T, Paro JN, Bajkin I. Autoimmune thyroid disease and other non-endocrine autoimmune diseases. Med. Pregl. 2011; 64 (3–4): 183–187.
3. Brown RS. Autoimmune Thyroiditis in Childhood. J. Clin. Pediatr. Endocrinol. 2013; 5 (Suppl. 1): 45–49.
4. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun. Rev. 2015; 14 (2): 174–180.
5. Biro E, Szekanez Z, Czirjak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, Szucs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bako G. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin. Rheumatol. 2006; 25 (2): 240–245.
6. Lazurova I, Benhatchi K. Autoimmune thyroid diseases and nonorgan specific autoimmunity. Pol. Arch. Med. Wewn. 2012; 122 (Suppl. 1): 55–59.
7. Robazzi TC, Adan LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. Rev. Bras. Reumatol. 2012; 52 (3): 417–429.
8. Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2013; 11: 73.

9. Alvarez Madrid C, Gonzalez Fernandez A, Lisbona Munoz M, Molina Rodriguez MA, Merino Munoz R, Garcia-Consuegra Molina J. Thyroid disorders and childhood rheumatic diseases. *An. Pediatr. (Barc)*. 2009; 70 (1): 53–56.
10. Hiremath NC, Madan Mohan NT, Srinivas C, Sangoli PM, Srinivas K, Vrushali VD. Juvenile localized scleroderma with autoimmune thyroid disorder. *Indian J. Dermatol.* 2010; 55 (3): 308–309.
11. Ширяева Л.В., Зелинская Д.И. Эндокринная патология и ее последствия в детском возрасте. *Детская больница*. 2011; 3: 50–55.
12. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmune Rev.* 2013; 12 (11): 1052–1057.
13. Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O. Demographic and clinical features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis. *J. Dermatol.* 2014; 41 (12): 1053–1057.
14. Costa CC, Medeiros M, Watanabe K, Martin P, Skare TL. Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Rev. Bras. Reumatol.* 2014; 54 (5): 366–370.
15. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, Mancusi C, Guiglioli D, Colaci M, Ferri C. Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis: results from a longitudinal follow-up. *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013; 98 (7): 1198–1202.
16. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Cazzato M, Ferrari SM. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disorders in systemic sclerosis. *Eur. J. Endocrinol.* 2007; 156 (4): 431–437.
17. Ohye H, Nishihara E, Sasaki I, Kubota S, Fukata S, Amino N, Kuma K, Miyauchi A. Four cases of Grave's disease which developed after painful Hashimoto's thyroiditis. *Intern. Med.* 2006; 45: 385–399.
18. Dunne C, De Luca F. Long-Term Follow-Up of a Child with Autoimmune Thyroiditis and Recurrent Hyperthyroidism in the Absence of TSH Receptor Antibodies. *Case Rep. Endocrinol.* 2014; 2014: 749576.
19. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, Lombardo F, Salerno M, Mussa A, Vigone MC, De Luca F. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with graves' disease. *Horm. Res. Paediatr.* 2010; 73: 473–476.
20. De Luca F, Santucci S, Corica D, Pitrolo E, Romeo M, Aversa T. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Italian J. Pediatr.* 2013; 39: 8.
21. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Mussa A, Capalbo D, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. Subclinical hyperthyroidism when presenting as initial manifestation of juvenile Hashimoto's thyroiditis: first report on its natural history. *J. Endocrinol. Invest.* 2014; 37 (3): 303–308.
22. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A, Capalbo D, De Luca F, Valenzise M. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm. Res. Paediatr.* 2012; 77 (1): 36–40.
23. Kirmizibekmez H, Yesiltepe Mutlu RG. Atypical Presentation of Hashimoto's Disease in an Adolescent: Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2014; 6 (4): 262–265.
24. Ludgate M, Emerson CH. Metamorphic thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2008; 18: 1035–1037.
25. Koumakis E, Dieude P, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Familial autoimmunity in systemic sclerosis – results of a French-based case-control family study. *J. Rheumatol.* 2012; 39 (3): 532–538.
26. Hudson M, Rojas-Villarraga A, Coral-Alvarado P, Lopez-Guzman S, Mantilla RD, Chalem P; Canadian Scleroderma Research Group; Colombian Scleroderma Research Group, Baron M, Anaya JM. Polyautoimmunity and familial autoimmunity in systemic sclerosis. *Autoimmun.* 2008; 31 (2): 156–159.



МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

16–17 ноября 2015 года

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ» В ПЕДИАТРИИ

Специализированная помощь в работе врача-педиатра.

Организаторы

- Правительство города Москвы
- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках Съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы, участие в выставочной экспозиции ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-ый Добрынинский переулок, дом 1/9
Административный корпус, 3 кабинет
телефон: +7-903-170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru