

© Коллектив авторов, 2009

Ю.А. Скородок, Е.В. Плотникова, Н.В. Казаченко, Н.П. Шабалов

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИРЕОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ У ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

На основании изучения анамнеза (до 6,6 лет) 138 детей и подростков с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) отмечена высокая частота гипотиреоза при манифестации заболевания (46,38%). Это, а также и тот факт, что именно хронический тиреоидит является основной причиной приобретенного гипотиреоза, делает последний ценным диагностическим признаком АИТ. Выявлено, что у детей с АИТ возможность нормализации уровня «классических» антител (АТ) существует на всех этапах наблюдения и не зависит от функции щитовидной железы (ЩЖ) и наличия тиреоидной терапии. Поэтому исследование АТ к тиреопероксидазе и тиреоглобулину в течение заболевания, а также назначение левотироксина с целью нормализации уровня антитиреоидных АТ не рационально. Установлено, что почти у половины больных с субклиническим гипотиреозом (СГ) существует вероятность спонтанного восстановления функции ЩЖ, что с учетом отсутствия клинико-биохимических изменений при СГ и сомнительного эффекта тиреоидной терапии делает незамедлительное назначение левотироксина при умеренно повышенном уровне ТТГ неоправданным. Единственным безусловным показанием к назначению тиреоидной терапии при АИТ является наличие явного гипотиреоза.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, анамнез, гипотиреоз, левотироксин, эффективность.

Long-term follow up (6,6 years) of 138 children and adolescents with autoimmune thyroiditis (AIT) showed high rate of hypothyroidism in moment of manifestation (46,38%). This rate along with the fact that just chronic thyroiditis is the main cause of acquired hypothyroidism suggests that the last is important diagnostic sign of AIT. Examination showed that level of «classic» antibodies in patients with AIT could normalize in every stage of diseases and it was not depended on thyroid gland (TG) function and on thyroid hormonal therapy. So both determination of anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies during AIT course and administration of thyroid hormonal therapy for normalization of anti-thyroid AB are not rational. Authors discovered that spontaneous restoration of TG function in patients with subclinical hypothyroidism (SH) was possible in almost half of cases, so, counting absence of clinical and biochemical changes in SH patients and questionable efficacy of thyroid hormonal therapy, immediate Levothyroxin administration is not reasonable in cases of mildly increased TTH. Evident hypothyroidism is the only indication for thyroid hormonal therapy in patients with AIT.

Key words: autoimmune thyroiditis, long-term follow up, hypothyroidism, Levothyroxin, efficacy.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, поражающее около 5% взрослого населения [1, 2]. Распространенность АИТ у школьников составляет 0,1–1,2%, пик заболеваемости приходится на середину пубертатного периода [3–7]. У детей до 4 лет болезнь встречается редко [5, 7]. АИТ является основной причиной приобретенного гипотиреоза, исключая оперативное лечение болез-

ней щитовидной железы (ЩЖ), терапию радиоактивным йодом [3, 7, 8]. По данным зарубежных авторов, частота гипотиреоза при АИТ в детском и подростковом возрасте составляет 25–39%, из них явного – 12–13% [3, 4, 9, 10]. По мнению некоторых отечественных исследователей, гипотиреоз у детей с АИТ встречается еще реже [6].

Лечебная тактика при АИТ претерпевала определенную эволюцию: до конца 50-х годов клини-

Контактная информация:

Скородок Юлия Леонидовна – к.м.н., доц. каф. детских болезней ВМА им. С.М. Кирова

Адрес: 194044 г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6

Тел.: (812) 542-20-91, E-mail: skorodok@yandex.ru

Статья поступила 28.08.09, принята к печати 23.09.09

цисты придерживались активного хирургического вмешательства, что приводило к тяжелому гипотиреозу и другим послеоперационным осложнениям [11, 12]. Последние десятилетия предпочитают медикаментозное лечение, и попытки устранить мишень аутоиммунной агрессии, то есть ЩЖ, остались в прошлом [11, 12]. Но и сегодня патогенетическая терапия АИТ не разработана, а вопрос о необходимости назначения препаратов тиреоидных гормонов (ТГ) решается неоднозначно [3, 6, 8, 10]. В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается целесообразность терапии левотироксином при субклиническом гипотиреозе (СГ) – есть аргументы «за» и «против» [8, 13–15]. Некоторые авторы полагают, что больные СГ испытывают отрицательное влияние так называемой «асимптоматической хронической гипотироксинемии» на состояние здоровья, репродуктивную функцию и интеллектуальную активность [11, 16]. Согласно Национальному Консенсусу, СГ, а также зоб больших размеров в детском возрасте требуют назначения левотироксина [17]. Более того, нет единого мнения о правомочности применения левотироксина у больных АИТ в эутиреоидном состоянии [10, 16–19]. По мнению ряда авторов [16, 18], препараты ТГ препятствуют стимуляции ЩЖ тиреотропным гормоном (ТТГ) гипофиза и снижают презентацию специфических для тиреоцита антигенов, а, следовательно, синтез антитиреоидных антител (АТ).

Целью нашей работы было изучить функцию ЩЖ при АИТ у детей и оценить эффективность тиреоидной терапии в зависимости от функционального состояния ЩЖ.

Материалы и методы исследования

Обследовали 138 детей с диагнозом АИТ при манифестации заболевания в возрасте от 1,7 до 18 лет: 4 ребенка раннего возраста (2,9%), 6 – дошкольного (4,35%), 48 – препубертатного (34,78%) и 80 подростков (57,97%). Длительность наблюдения за 101 пациентом из них составила 1,31 – 6,6 лет (в среднем $3,02 \pm 0,08$ лет).

Проводили клиническое обследование, УЗИ ЩЖ с помощью аппарата Phillips ultrasound (Германия) датчиком 7,5 МГц при первичном обращении, затем ежегодно. Полученные значения объема ЩЖ оценивали по нормативам, рассчитанным относительно площади поверхности тела от 0,8 м² в зависимости от пола ребенка; зоб диагностировали в случае превышения верхнего предела нормальных значений (Zimmermann M., 2001). Исследование выполняла заведующая отделением функциональной диагностики ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса Хачатурова И.С.

Уровни ТТГ, общего и/или свободного тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃), а также титры АТ к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов Immunotech (Чехия). Сочетание повышенного уровня ТТГ с нормальным Т₄ рассматривали как СГ, а со сниженным – как явный гипотиреоз

(ЯГ). Под гипертиреозом понимали сниженный уровень ТТГ в сочетании с повышенным Т₄ и/или Т₃. Уровни ТТГ и ТГ, а также титры АТ-ТГ и АТ-ТПО в сыворотке крови больных определяли при первичном обращении, затем каждые 6–12 месяцев. Иммуноферментные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории ДГБ №19 им. К.А. Раухфуса, клинико-диагностической лаборатории КДЦ СПбГПМА.

Электрокардиографическое исследование проводили на аппарате «Fukuda» (Япония); показатели периферической крови определяли с помощью автоматического анализатора «DANAM-820 HC» (Япония), биохимические показатели (холестерин, триглицериды, β-липопротеиды) – автоматического анализатора «Spectrum» (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием системы «STATISTICA for Windows» в соответствии с типом данных и численностью исследуемых групп. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Половина пациентов с АИТ в момент манифестации имела функциональные нарушения ЩЖ. Гипотиреоз выявлен у 64 детей (46,38%), из них ЯГ – у 30 (21,74%), СГ – у 34 (24,64%). Эти показатели оказались выше, чем данные других авторов [3, 4, 6, 9, 10]. Такая высокая частота гипотиреоза при манифестации АИТ у детей, а также факт, что данное заболевание является основной причиной приобретенного гипотиреоза, делает гипотиреоз ценным диагностическим признаком АИТ.

У пациентов с ЯГ достоверно чаще, чем при СГ и в эутиреоидном состоянии выявлялась задержка роста, гиперлипидемия ($p < 0,05$). Достоверных отличий в частоте встречаемости задержки роста, анемии, поражений сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца и миокардиодистрофия), гиперлипидемии у детей в эутиреоидном состоянии и с СГ не выявлено.

Нами была проведена оценка функционального состояния ЩЖ у детей с различным стажем АИТ в динамике заболевания при отсутствии терапии или через 2 месяца после ее отмены. У пациентов с небольшим стажем заболевания (до 3,6 лет) в 68,49% случаев функция ЩЖ оставалась неизменной. Большинство детей с нормальным уровнем ТТГ в начале заболевания оставались в эутиреоидном состоянии и к концу наблюдения; подавляющее большинство пациентов с ЯГ при манифестации АИТ сохраняли его в дальнейшем. У 31,51% детей с течением заболевания функциональное состояние ЩЖ изменялось, в том числе у половины – нормализовалось. При оценке индивидуальной динамики функции ЩЖ было выявлено, что у 43% детей с СГ и 70% пациентов с гипертиреозом уровень ТТГ спонтанно нормализовался. Таким образом, при манифестации АИТ СГ или гипертиреозом в 43–70% случаев в первые го-

Таблица 1

Частота зоба, «классических» АТ и особенности УС-структуры ЩЖ у детей с АИТ в эутиреоидном состоянии, не получавших терапию левотироксином

Признаки АИТ		Начало наблюдения (n=31)	Конец наблюдения (3,41±1,86 лет) (n=31)	p
Увеличение объема ЩЖ от верхней границы нормы, разы		1,77 ±0,1	1,73±0,12	>0,05
Частота зоба, %		100	90,32	>0,05
Выявление АТ-ТГ, %		60,71	30,76	=0,03
Выявление АТ-ТПО, %		89,65	77,77	>0,05
УС-структура ЩЖ	классические изменения, %	80,65	64,52	>0,05
	минимальные изменения, %	12,9	22,58	>0,05
	нормальная УС-структура, %	6,45	12,9	>0,05

Таблица 2

Частота зоба, «классических» АТ и особенности УС-структуры ЩЖ у детей с АИТ в эутиреоидном состоянии, получавших левотироксин

Признаки АИТ		Начало наблюдения (n=17)	Конец наблюдения (2,77±0,71 лет) (n=17)	p
Увеличение объема ЩЖ от верхней границы нормы, разы		2,54±0,41	1,94±0,37	>0,05
Частота зоба, %		100	76,47	=0,04
Выявление АТ-ТГ, %		69,23	33,33	=0,03
Выявление АТ-ТПО, %		88,89	87,5	>0,05
УС-структура ЩЖ	классические изменения, %	88,24	94,12	>0,05
	минимальные изменения, %	5,88	0	>0,05
	нормальная УС-структура, %	5,88	5,88	>0,05

ды болезни возможно самостоятельное восстановление функции ЩЖ.

За время наблюдения пациентов со стажем заболевания до 6,6 лет были получены сходные результаты: у 68,75% детей функция ЩЖ оставалась неизменной, у 31,25% детей функциональное состояние ЩЖ изменялось – у 12,5% функция ЩЖ нормализовалась, у 18,75% – ухудшилась. При оценке индивидуальной динамики было выявлено, что до 60% детей с СГ способны к самостоятельному восстановлению функции ЩЖ.

Тем ни менее была отмечена устойчивая тенденция к увеличению частоты ЯГ – в среднем на 1,25% в год.

Нами проведена оценка ультразвукографической (УС) структуры и размеров ЩЖ, частоты «классических» АТ у детей с различным функциональным состоянием ЩЖ при АИТ в зависимости от терапии левотироксином.

У пациентов в эутиреоидном состоянии независимо от проводимой терапии с течением заболевания не выявлено изменений УС-структуры, снижения частоты АТ-ТПО. Обнаружено достоверное уменьшение частоты встречаемости АТ-ТГ, однако взаимосвязи между снижением АТ-ТГ и приемом левотироксина не отмечено (табл. 1 и 2). В то

же время проведение тиреоидной терапии позволило достоверно уменьшить частоту зоба (табл. 2).

У детей с СГ достоверного снижения частоты зоба и обнаружения «классических» АТ не получено вне зависимости от лечения. Более того, в группе пациентов, принимавших левотироксин, к концу наблюдения достоверно увеличилась частота классических нарушений УС-структуры ЩЖ (табл. 3 и 4).

Все пациенты с ЯГ получали тиреоидную терапию, на фоне которой наблюдалась положительная динамика: достоверно уменьшились частота зоба и размеры ЩЖ, улучшилась ее УС-структура (табл. 5), снизилась частота обнаружения АТ-ТГ. При этом выявляемость АТ-ТПО осталась неизменной.

Таким образом, по нашим данным, у детей с АИТ возможность нормализации уровня «классических» АТ существует на всех этапах наблюдения и не зависит от функции ЩЖ и наличия тиреоидной терапии. Поэтому назначение левотироксина с целью нормализации уровня антитиреоидных АТ нерационально. Учитывая отсутствие клинико-биохимических изменений при СГ, высокую вероятность спонтанного восстановления функции ЩЖ, сомнительный эффект терапии, незамедлительное назначение левотироксина при

Таблица 3

Частота зоба, «классических» АТ и особенности УС-структуры ЩЖ у детей с СГ, находившихся без лечения левотироксином

Признаки АИТ		Начало наблюдения (n=8)	Конец наблюдения (3,71±1,06 лет) (n=8)	p
Увеличение объема ЩЖ от верхней границы нормы, разы		1,61±0,16	1,57±0,2	>0,05
Частота зоба, %		100	75	>0,05
Выявление АТ-ТГ, %		80	42,85	>0,05
Выявление АТ-ТПО, %		87,5	100	>0,05
УС-структура ЩЖ	классические изменения, %	87,5	87,5	>0,05
	минимальные изменения, %	12,5	12,5	>0,05

Таблица 4

Частота зоба, «классических» АТ и особенности УС-структуры ЩЖ у детей с СГ, получавших терапию левотироксином

Признаки АИТ		Начало наблюдения (n=19)	Конец наблюдения (2,40±0,71 лет) (n=19)	p
Увеличение объема ЩЖ от верхней границы нормы, разы		1,77±0,2	1,53±0,19	>0,05
Частота зоба, %		78,94	73,68	>0,05
Выявление АТ-ТГ, %		66,67	42,85	>0,05
Выявление АТ-ТПО, %		100	83,33	>0,05
УС-структура ЩЖ	классические изменения, %	68,42	94,73	=0,05
	минимальные изменения, %	21,05	5,26	=0,07
	нормальная УС-структура, %	10,53	0	=0,07

Таблица 5

Частота зоба, «классических» АТ и особенности УС-структуры ЩЖ у детей с ЯГ, получавших терапию левотироксином

Признаки АИТ		Начало наблюдения (n=26)	Конец наблюдения (2,35±0,33 лет) (n=26)	p
Увеличение объема ЩЖ от верхней границы нормы, разы		1,95±0,2	1,22±0,15	=0,005
Частота зоба, %		88,46	59,25	=0,03
Выявление АТ-ТГ, %		68	36,84	=0,04
Выявление АТ-ТПО, %		100	79,16	=0,06
УС-структура ЩЖ	классические изменения, %	100	88,46	=0,04
	минимальные изменения, %	0	0	>0,05
	нормальная УС-структура, %	0	11,53	=0,04

СГ вряд ли оправданно. Единственным безусловным показанием к назначению тиреоидной терапии при АИТ является наличие ЯГ.

Выводы

1. Целесообразно включить гипотиреоз в диагностические критерии АИТ у детей.

2. Динамика маркеров аутоиммунного процесса при АИТ не зависит от проводимой терапии, поэтому исследование АТ-ТПО и АТ-ТГ в течение заболевания нецелесообразно.

3. Незамедлительное назначение тиреоидной терапии при СГ не является обязательным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. Пробл. эндокринологии. 2002; 2: 6–13.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клини-

ческие рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. Пробл. эндокринологии. 2003; 6: 50–51.

3. Rallison M, Dobyms BM, Keating FR et al. Chronic lympho-

cytic thyroiditis in children. *J. Pediatr.* 1975; 86: 675–682.

4. *Maenpaa J, Raatikka M, Rasanen J et al.* Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis. *J. Pediatr.* 1985; 107: 898.

5. *Roth C, Scortea M, Stubbe P et al.* Autoimmune thyroiditis in childhood – epidemiology, clinical and laboratory findings in 61 patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1997; 105 (Suppl. 4): 66–74.

6. *Кияев А.В.* Аутоиммунный тиреоидит у детей. Попробуем взглянуть по иному? *Клин. и эксп. тиреологическая.* 2008; 3: 23–27.

7. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Учебное пособие. Под ред. Н.П. Шабалова. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009: 240–248.

8. *Gordin A, Lamberg G.A.* Spontaneous hypothyroidism in symptomless autoimmune thyroiditis: A long-term follow-up study. *Clin. Endocrinol.* 1981; 15: 537–543.

9. *Jaruratanasirikul S, Leetanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H.* The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14: 177–184.

10. *Radetti G, Gotardi E, Bona G et al.* Natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J. Pediatr.* 2006; 149: 827–832.

11. *Левит И.Д.* Аутоиммунный тиреоидит. Челябинск: Южно-Уральское книжное изд-во, 1991: 180–188.

12. Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999: 547–548.

13. *Фадеев В.В.* По материалам рекомендаций французского национального управления здравоохранения по субклиническому гипотиреозу. *Клин. и эксп. тиреологическая.* 2008; 4: 11–15.

14. *Fatourechi V.* Upper Limit of Normal Serum Thyroid-Stimulating Hormone: A Moving and Now an Aging Target? *J. of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007; 92: 4560–4562.

15. *Ochs N, Auer R, Bauer DC et al.* Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann. Intern. Med.* 2008; 3(148) (11): 832–845.

16. *Касаткина Э.П.* Аутоиммунный тиреоидит у детей: диагностика и лечение. *Пробл. эндокринологии.* 2002; 3: 3–6.

17. *Касаткина Э.П., Мартынова М.И., Петеркова В.А.* Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей. *Пробл. эндокринологии.* 2003; 6: 51–52.

18. *Svensson J, Ericsson U-B, Nilsson P et al.* Levothyroxin treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(5): 1729–1734.

19. *Radetti G, Gottargi E, Bona G et al.* Thyroid function changes little with time in many children with Hashimoto thyroiditis. *Clinical Thyroidology.* 2007; 1: 16–19.