

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У ДЕТЕЙ. ПОПРОБУЕМ ВЗГЛЯНУТЬ ПО-ИНОМУ?

А.В. Кияев

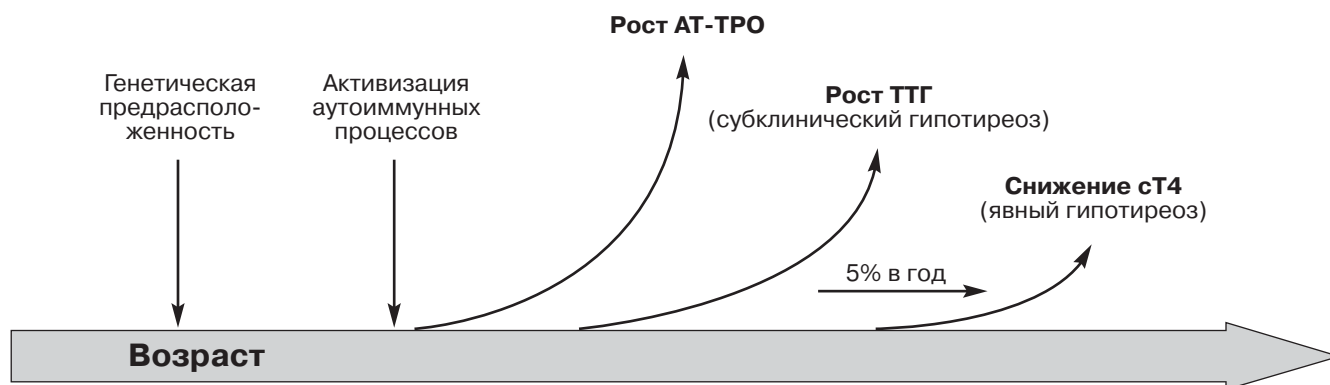
Областная детская клиническая больница, г. Екатеринбург

Количество эпидемиологических исследований, посвященных изучению распространенности аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в детском возрасте, довольно ограничено. Проанализировав доступные литературные источники за более чем 30-летний период, удалось найти следующие данные: 0,17% [1], 0,3% [2], 0,35% [3], 1,2% [4], 2,1% [5], 2,3% [6]. Следует отметить, что половина из этих работ была проведена в 80-е годы, и только 2 последние выполнены на крупных когортах подростков. К тому же в указанных исследованиях использовались различные подходы к диагностике АИТ. Тем не менее в совокупности с нашими данными (0,5% — у детей 6–9 лет и 2,2% — у подростков [7]) можно попытаться представить возрастные закономерности распространенности АИТ следующим образом: его частота среди детей до наступления пубертата крайне низка (до 0,5%), после чего на фоне полового созревания отмечается закономерный рост заболеваемости АИТ (до 2%), который происходит, в основном, за счет лиц женского пола.

Наряду с тем, что АИТ рассматривается как основная причина приобретенного гипотиреоза в детском возрасте, эпидемиологических данных о распространенности гипотиреоза в исходе АИТ практически нет. В уже упоминавшемся исследовании, S. Gopalakrishnan и соавт. (2006) из 4320 школьников (мальчики — 51,3%) в возрасте 10–16 лет было выявлено 396 случаев зоба, из которых у 112 детей доказан АИТ: 77 из них были в состоянии эутиреоза, 23 — имели субклинический гипотиреоз (СГ), 8 — гипотиреоз и 4 — гипертиреоз [6]. Если попытаться экстраполировать эти цифры на всех обследованных авторами подростков, то распространенность гипотиреоза в исходе АИТ составит 0,2%. Сопоставимые данные получены и в нашей работе — 0,1%, [7]. Из этого следует, что гипотиреоз в исходе АИТ встречается достаточно редко и составляет примерно **1–2 случая на 1000 подростков**, а подавляющее большинство случаев АИТ в этом возрасте выявляется без клинически значимых нарушений функции ЩЖ.

Сведения о функциональном состоянии ЩЖ у детей с АИТ в госпитальных (смещенных) выборках носят противоречивый характер, что может быть обусловлено как различными профилями клиник, в которые обращаются пациенты, так и отсутствием общепринятых критериев диагностики собственно АИТ и субклинических нарушений ЩЖ, в частности [8–10]. В связи с этим представляют особый практический интерес те исследования, в которых, помимо определения функционального состояния ЩЖ при выявлении АИТ, оценивается еще и его динамика на протяжении длительного периода времени. За рубежом подобных работ опубликовано довольно много, однако все они ретроспективны по дизайну, что, безусловно, несколько снижает их клиническую ценность [11–15]. В силу существовавших до недавнего времени активных терапевтических подходов в отношении АИТ у детей в РФ подобных исследований не проводилось.

По данным S. Jaruratanasirikul S. и соавт. (2001), из 8 детей с СГ в половине случаев развился гипотиреоз, а в остальных — эутиреоз в течение 6 лет наблюдения [11]. D. Moore (1996), наблюдавший за 18 детьми с АИТ в стадии СГ в среднем 47,3 мес, сообщает, что только у 1 ребенка развился явный гипотиреоз, у 7 детей функция ЩЖ нормализовалась, а у 11 — сохранялся СГ [12]. В другом исследовании говорится о том, что из 29 детей с АИТ, 7 из которых имели СГ, через 5 лет наблюдения еще у 4 развился СГ, но не было установлено ни одного случая явного гипотиреоза [15]. И, наконец, китайские авторы совсем недавно опубликовали свои уникальные данные, согласно которым из 22 детей с зобом и положительными антитиреоидными антителами (исходя из названия цитируемой статьи, имеется в виду АИТ), наблюдавшихся с явными или субклиническими нарушениями функции, у 11 функция нормализовалась, причем 3 из них исходно имели **явный гипотиреоз** [10]. Несмотря на совершенно различные исходы СГ, все авторы сходятся во мнении о целесообразности динамического наблюдения за детьми с АИТ



Развитие аутоиммунного гипотиреоза (по данным National Academy of Clinical Biochemistry Thyroid Testing Guidelines, www.nacb.org).

в фазе эутиреоза и своевременном назначении тиреоидных гормонов только в случае развитии явного гипотиреоза.

К аналогичным же выводам пришли ученые из Исследовательской группы по заболеваниям ЩЖ Итальянского общества педиатров-эндокринологов и диабетологов (SIEDP/ISPED) [14]. Авторам удалось объединить данные о 160 пациентах (43 ребенка мужского пола и 117 – женского; средний возраст – $9,1 \pm 3,6$ года), наблюдавшихся не менее 5 лет (медиана – 4,9 года, диапазон – от 0,1 до 32,6 года) в 20 центрах детской эндокринологии с диагнозом АИТ. Из всех детей с АИТ (105 – в стадии эутиреоза и 55 – в стадии СГ) за пятилетний период наблюдения только в 9 (5,6%) случаях развился явный гипотиреоз. Еще у 41 пациента с СГ в процессе наблюдения отмечалось значительное превышение уровня ТТГ – более чем в 2 раза выше верхнего предела нормальных значений, и им, согласно протоколу исследования, была назначена заместительная терапия тиреоидными гормонами. Из оставшихся без лечения 110 (68,8%) детей с АИТ (78 – эутиреоз и 32 – СГ) ни у одного пациента не произошло нарушения функции ЩЖ за период наблюдения: 84 (76,4%) находились в состоянии эутиреоза, а 26 (23,6%) – в СГ. Без преувеличения можно сказать, что это исследование может быть отнесено к одному из классических в детской тиреологии. По крайней мере до того момента, пока не будет проведено проспективных работ по изучению естественного течения АИТ у детей. В целом обобщенные выше данные не противоречат представлению экспертов NACB относительно стадий развития аутоиммунного гипотиреоза (рис.).

Однако, по нашему мнению, механизмы развития аутоиммунного гипотиреоза, манифестирующего в детском и подростковом возрасте, остаются недостаточно изученными и не вписываются в класси-

ческое течение АИТ, представленное на рисунке. У небольшой части пациентов ключевым звеном патогенеза, вероятно, являются блокирующие АТрТТГ, с развитием гипоплазии ЩЖ или так называемого атрофического варианта АИТ. В других ситуациях (с нормальными или увеличенными размерами ЩЖ), по всей видимости, ведущую патогенетическую роль играют лимфоциты и антитела, направленные к различным эпитопам тиреоцитов, которые могут не выявляться классическими методами определения, то есть может иметь место как блокада рТТГ, так и деструкция тиреоцитов [16, 17].

Вместе с тем, как упоминалось ранее, в подавляющем большинстве случаев АИТ в детском и подростковом возрасте выявляются стадии эутиреоза или субклинического гипотиреоза. Здесь уместно акцентировать внимание на том, что термин “субклинический гипотиреоз” появился, в том числе и благодаря совершенствованию методов определения ТТГ, и рассматривается **именно как стадия естественного течения АИТ**. В отечественной же клинической практике он достаточно активно используется и при отсутствии видимых причин для своего развития, то есть **признаков патологии ЩЖ**. Исходя из представленной схемы, от момента развития собственно аутоиммунного процесса в ЩЖ пока еще без нарушения функции до стадии компенсаторного повышения ТТГ, которое происходит из-за прогрессирования деструкции тиреоцитов и относительной гипотироксинемии, должен пройти определенный промежуток времени. На сегодняшний день ни у взрослых, ни у детей этот период точно не установлен и весьма индивидуален. Базируясь на данных литературы, а также исходя из собственного опыта, рискнем предположить, что у детей он должен быть не менее 5 лет. И еще один принципиальный клинический вопрос. **Что же считать повышенным ТТГ?** Единого мнения по этому вопросу ни в отношении

взрослых, ни в отношении детей пока нет. Интересный поход к разграничению повышенного уровня ТТГ у детей продемонстрировали итальянские авторы в своем, уже упоминавшемся выше, исследовании [14]. Критическим пределом увеличения, при котором назначалась терапия тиреоидными гормонами, считались случаи, когда ТТГ был повышен более чем на 100% (или в 2 раза) от крайнего значения референтного диапазона. Однако при детальном изучении полнотекстового варианта статьи нам не удалось обнаружить сведений ни об используемых тест-системах, ни о каких-либо количественных показателях ТТГ. Если предположить, что в каком-нибудь из центров использовались, к примеру, референсные интервалы (РИ) ТТГ от 0,17 до 2,9 мМЕ/л, то при значениях ТТГ > 5,8 мМЕ/л уже назначалась терапия. По нашему, уже высказанному ранее, мнению, необходимо адаптировать РИ ТТГ для детей. Добавим лишь, что компенсаторные возможности гипоталамогипофизарно-тиреоидной системы, направленные на максимально длительное поддержание адекватной выработки тиреоидных гормонов, у детей гораздо выше, чем у взрослых.

И, наконец, самая важная стадия — переход от СГ к снижению выработки тиреоидных гормонов в пораженной аутоиммунным процессом ЩЖ или собственно к гипотиреозу. В 20-летнем проспективном исследовании, проведенном во взрослой популяции, установлено, что приблизительно у 2 из 100 женщин, имеющих СГ на фоне АИТ, через 1 год может развиваться явный гипотиреоз, то есть риск перехода гипотиреоза из субклинического в клинический составляет 2% в год [18]. С участием детей, как мы говорили, подобных работ не проводилось, но, опираясь на данные все того же ретроспективного исследования итальянцев (из 160 детей за 5 лет — 5,6% случаев гипотиреоза) [14], можно предположить, что этот риск по крайней мере не должен превышать таковой у взрослых. В этой связи остается ответить на основной вопрос, от которого будет зависеть наша терапевтическая тактика: **у всех ли пациентов в будущем реализуется этот риск, то есть перейдет ли субклинический гипотиреоз в явный?** Если бы происходило именно так, то во взрослой популяции регистрировалось бы катастрофическое количество случаев гипотиреоза, в то время как даже в старшей возрастной группе его частота составляет около 2% [19, 20]. Иными словами, только у небольшой части детей АИТ может привести к развитию явного гипотиреоза в будущем. Стадия же СГ и вовсе не обязательно должна перейти в явный гипотиреоз. Для того чтобы этот переход состоялся, на ЩЖ должны по-

действовать дополнительные факторы, которые приведут или к атрофии органа, или к его блокаде, или к тотальному замещению нормальной тиреоидной ткани. Роль этих факторов в детском возрасте, как уже упоминалось, вероятнее всего, смогут сыграть различные антитела. У взрослых, помимо них, возможны и другие причины, например, приводящие к ишемии органа [21]. Таким образом, необходимым условием для развития явного гипотиреоза на фоне естественного течения АИТ с нормальным или повышенным уровнем ТТГ, а в этом состоянии мы чаще всего и диагностируем его у детей, является изменение качества аутоиммунного процесса, направленного против ЩЖ.

Заключение

У большинства детей и подростков АИТ протекает без нарушения функции ЩЖ на протяжении довольно длительного периода времени. В подобных ситуациях, если они случайно диагностируются, по нашему мнению, наиболее оправданной является наблюдательная тактика с контролем ТТГ и св. Т4 1 раз в 6 мес. Только у незначительной части детей АИТ может привести к развитию гипотиреоза в будущем, возможно, спустя десятилетия, что и потребует своевременного назначения заместительной терапии.

Кроме того, нами достигнуто совершенно четкое понимание того, что **гипотиреоз не является закономерным и естественным исходом любого АИТ**. Для его развития, на фоне уже существующего АИТ, необходим запуск качественно новых, по всей видимости, то же аутоиммунных процессов деструкции или блокады ЩЖ. В этой связи весьма перспективным представляется поиск факторов в группе детей с явным гипотиреозом, которые в дальнейшем могли бы быть использованы в качестве предикторных.

Анализ данных литературы и собственного опыта позволяет нам рассматривать **субклинический гипотиреоз на фоне АИТ у детей** как компенсаторное повышение ТТГ в ответ на относительно доброкачественно текущий аутоиммунный процесс в ЩЖ, которое не требует искусственного снижения с помощью тиреоидных гормонов. К тому же на сегодняшний день отсутствуют исследования, доказывающие отрицательное прогностическое воздействие повышенного уровня ТТГ на здоровье детей. В отношении начала заместительной терапии развивающегося гипотиреоза, по всей видимости, следует ориентироваться не столько на повышенный уровень ТТГ, сколько на снижение уровня св. Т4 в динамике.

Post Scriptum

В то время когда материал был принят в редакции КЭТ, в сентябрьском номере журнала *Pediatrics* были опубликованы результаты первого **проспективного исследования**, посвященного изучению естественного течения АИТ у детей [22]. Мы сочли вполне уместным представить основные результаты этого исследования, которые не противоречат изложенной выше позиции автора и повышают уровень доказательности сформулированной концепции динамического наблюдения за детьми с АИТ без явных нарушений тиреоидной функции.

В исследование были включены 98 детей (79 — лица женского пола) в возрасте от 8 до 18 лет ($13,2 \pm 2,64$ года) с гипертрофической формой АИТ, верифицированной с помощью ТАБ. (В Индии до настоящего времени этот метод “все еще” используется для дифференциальной диагностики диффузного зоба у детей.) По функциональному состоянию ЩЖ пациенты распределялись следующим образом: эутиреоз (ТТГ — от 0,98 до 5,0 мМЕ/л; Ме — 2,8 мМЕ/л) — 24 (24,5%), субклинический гипотиреоз (ТТГ — от 6,8 до 18,7 мМЕ/л; Ме — 10,95 мМЕ/л) — 32 (32,6%), гипотиреоз — 42 (42,9%). Период наблюдения составил не менее 2 лет, однако точных сроков авторами не указано. Дети без гипотиреоза обследовались с периодичностью 1 раз в 6 мес (ТТГ и св. Т4). Терапия левотироксином назначалась всем детям с гипотиреозом и в случае его развития в процессе наблюдения.

За период наблюдения из 24 детей, находившихся в эутиреозе, 17 остались в прежнем статусе, у 4 развился СГ и еще у 3 — гипотиреоз. Из 32 пациентов с СГ 21 сохранил исходное состояние, 7 — эутиреоз к концу наблюдения, а у 4 детей развился гипотиреоз. Все 42 пациента с исходным гипотиреозом продолжали лечение левотироксином, то есть функция ЩЖ у этих детей не изменилась.

В целом из 56 пациентов с АИТ без нарушения функции ЩЖ только у 7 (12,5%) детей развился гипотиреоз в течение как минимум 2 лет наблюдения, 24 находятся в состоянии эутиреоза и 25 — в СГ. Авторы делают вывод о том, что дети с АИТ в состоянии эутиреоза и СГ на момент диагностики нуждаются в динамическом наблюдении с периодическим тестированием функции ЩЖ с целью раннего выявления гипотиреоза и предотвращения его отрицательного влияния на рост и развитие.

Список литературы

1. Niimi H., Sasaki N., Matsumoto S. et al. Epidemiological study on the incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood // *Endocrinol. Japon.* 1976. V. 52. N 10. P. 1040–1045.

2. Inoue M., Taketani N., Sato T. et al. High incidence of chronic lymphocytic thyroiditis in apparently healthy school children: epidemiological and clinical study // *Endocrinol. Japon.* 1975. V. 22. N 6. P. 483–488.
3. Jaksic J., Domic M., Filipovic B. et al. Thyroid diseases in a school population with thyromegaly // *Arch. Dis. Child.* 1994. V. 70. N 2. P. 103–106.
4. Rallison M.L., Dobyns B.M., Keating F.R. et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood // *J. Pediatr.* 1975. N 86. P. 675–682.
5. Marhawa R.K., Tandon N., Karak A.K. et al. Hashimoto's thyroiditis countrywide screening of goitrous healthy girls in postiodization phase in India // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V.85. P. 3798–3802.
6. Gopalakrishnan S., Singh S.P., Prasad W.R. et al. Prevalence of goitre and autoimmune thyroiditis in schoolchildren in Delhi, India, after two decades of salt iodisation // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006. N. 19. P. 889–893.
7. Кияев А.В., Савельев Л.И., Герасимова Л.Ю. и др. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе // *Клин. и эксперим. тиреолог.* 2007. Т. 3. № 2. С. 33–38.
8. Demirbilek H., Kandemir N., Gonc E.N. et al. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a retrospective study on clinical, epidemiological and laboratory properties of the disease // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007. N. 20. P. 1199–205.
9. Zak T., Noczyewska A., Wasikowa R. et al. Chronic autoimmune thyroid disease in children and adolescents in the years 1999–2004 in Lower Silesia, Poland // *Hormones.* 2005. N.4. P. 45–48.
10. Wang S.Y., Tung Y.C., Tsai W.Y. et al. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis // *Eur. J. Pediatr.* 2006. N.165. P. 481–483.
11. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn 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. N. 14. P. 177–184.
12. Maenpaa J., Raatikka M., Rasanen J. et al. Natural course of juvenile autoimmune thyroiditis // *J. Pediatr.* 1985. N.107. P. 898.
13. Moore D.C. Natural course of “subclinical” hypothyroidism in childhood and adolescence // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1996. N. 150. P. 293.
14. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children // *J. Pediatr.* 2006. N. 149. P. 827–832.
15. Zois C., Stavrou I., Svarna E. et al. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece // *Thyroid.* 2006. N 16. P. 289–293.
16. Кубарко А.И., Yamashita S. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты. Токио, 1998. 355 с.
17. Volpe R. Autoimmune diseases of endocrine system // CRC. Boca Raton. 1990. 364 p.
18. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey // *Clin. Endocrinol.* 1995. N 43. P. 55–69.

19. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch. Intern. Med. 2000. V. 160. P. 526–534.
20. Hollowell J.G., Staehling N.W., Hannon W.H. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. V. 87. N 2. P. 489–499.
21. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар-М, 2005. 240 с.
22. Gopalakrishnan S., Chugh P.K., Chhillar M. et al. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study // Pediatrics. 2008. V. 122. N 3 (September).