

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОРУ ТТГ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГИПЕРТИРЕОЗА У ДЕТЕЙ

А.В. Кияев¹, Л.И. Савельев², Л.Ю. Герасимова¹

¹ Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург (главный врач — к. м. н. С.Н. Боярский.)

² Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург
(и. о. ректора — профессор, д. м. н. С.М. Кутепов)

Для оценки клинической значимости определения антител к рецептору ТТГ (ТВII) в дифференциальной диагностике гипертиреоза проведено обследование 54 детей (42 девочки и 12 мальчиков) в возрасте от 10,3 до 17,2 года (медиана — 13,5 года). В 45 из 54 случаев (83,3%) установлен диагноз болезни (БГ), а повышенный уровень ТВII выявлен у 44 из этих детей (97,8%). У больных подострым тиреоидитом и узловым токсическим зобом, а также у 7 детей с тиреотоксической фазой АИТ значения ТВII находились в пределах референтного интервала. При этом достаточно неожиданно был обнаружен нормальный уровень АТ-ТПО у всех больных этой группы, а также нормальная эхогенность в 6 из 7 случаев. С одной стороны, повышенный уровень АТ-ТГ и неоднородная структура могут быть расценены как особенности течения гипертиреоза при АИТ у детей. Однако отсутствие ряда диагностических признаков, наряду с длительно сохраняющимся эутиреоидным состоянием, все же не позволяет нам однозначно рассматривать эти случаи как гипертиреоидную фазу АИТ. С другой стороны, можно предположить, что имеет место диагностика случаев естественного течения БГ в фазе иммунологической ремиссии. Выявление нормального уровня ТВII при отсутствии типичных клинических проявлений БГ у детей с манифестацией гипертиреоза позволяет отказаться от активного терапевтического вмешательства и сделать выбор в пользу динамического наблюдения.

Thyrotropin Receptor Autoantibodies in differential diagnosis of hyperthyroidism in children

Kiyaev A.V., Saveliev L.I., Gerasimova L.Y.

There was investigation carried out in group of 54 children (42 females and 12 males) aged between 10.3 and 17.2 years (median — 13. years) for the purpose of the estimation of the clinical significance determination of the general autoantibodies to the TSH receptor (TBII) in differential diagnostics hyperthyroidism. In 45 from 54 cases (83.3 %) there was Graves' disease (GD) diagnosis set, while high level of TBII was detected amongst 44 from those children (97.8%). Amongst patients with subacute thyroiditis and uninodal toxic goiter together with 7 children, initially estimated by us as "AIT, hyperthyroidism" the values TBII were in limit of reference interval. But for all of that unexpectedly there was detected normal level of Ab-TPO amongst all patients in this group, and — normal echogenic in 6 from 7 cases. From the one hand, high level of Ab-TG and heterogeneous structure may be estimated as particular qualities of hyperthyroidism clinical course during AIT by amongst children. However, absence of the row of diagnostic signs with long-lasting euthyroid condition do not allow us to estimate that cases as hyperthyroidism phase of AIT. From the other hand, we can suppose that we observe the diagnostic of natural clinical course of GD cases in phase of immunological remission. The detection of normal level of TBII in absence of typical clinical signs of GD amongst children with manifestation of hyperthyroidism let us retreat from active therapeutic intervention and choose the method of dynamic observation.

Введение

Этиологическая структура синдрома гипертиреоза, диагностируемого в детском возрасте, представлена в основном болезнью Грейвса (БГ), значительно реже — деструктивными тиреоидитами (аутоиммунный, подострый) и токсической аденомой [1,2]. Такие причины гипертиреоза, как синдром резистентности к тиреоидным гормонам, синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева, неиммуногенный и йодиндуцированный тиреотоксикозы, ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, многоузловой токсический зоб, у детей крайне редки [3,4]. Бесспорно,

что доминирующей причиной развития тиреотоксикоза в этом возрасте является БГ [5], первичная заболеваемость которой составляет от 0,1 до 6,5 случая на 100 000 в год [6,7], а в структуре гипертиреоза у детей она занимает от 83 до 95% всех случаев [8,9]. В литературе данных о распространенности синдрома гипертиреоза в целом и различных его форм в детской популяции найти не удалось.

Диагностика функциональной автономии щитовидной железы и подострого тиреоидита, несмот-

ря на их редкость в детском возрасте, как правило, не вызывает трудностей у эндокринологов в силу типичных клинических проявлений этих заболеваний, а проведения УЗИ и определения СОЭ бывает достаточно для верификации диагноза. В исключительных ситуациях приходится использовать радиоизотопную скintiграфию щитовидной железы для дифференциации между функциональной автономией и БГ в сочетании с узловым зобом.

На наш взгляд, камнем преткновения в дифференциальной диагностике гипертиреоза у детей являются два заболевания сходных как по клиническим, так и по лабораторным проявлениям — БГ и гипертиреоидная фаза аутоиммунного тиреоидита (АИТ), поскольку как лечение, так и их отдаленный прогноз принципиально отличаются. В случае отсутствия у ребенка проявлений эндокринной офтальмопатии (ЭОП), а такая ситуация наблюдается почти в половине случаев [10, 11], рутинные методы диагностики (ультразвуковое исследование, определение аутоантител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе) не позволяют надежно дифференцировать эти два патогенетически близких заболевания [5]. Зачастую окончательный диагноз устанавливается ретроспективно лишь через несколько месяцев от начала стандартной терапии тиреотоксикоза.

Развитие у ребенка гипотиреоза на фоне приема терапевтических доз тиреостатических препаратов порою заставляет задуматься о возможной ревизии первичного диагноза БГ в пользу АИТ. Определенные трудности возникают и при выборе тактики в случаях выявления субклинического или легкого гипертиреоза. Какова причина нарушения функции? Лечить или наблюдать? Проблема усугублялась еще и тем, что до недавнего времени не было публикаций о естественном течении “хашитоксикоза”. В последнем исследовании [12] авторам удалось установить длительность гипертиреоидной фазы у 8 из 69 детей с диагнозом АИТ, которая варьировала от 31 до 168 дней, а в ее исходе у 3 пациентов развился гипотиреоз через $46,3 \pm 13,2$ дня, а 5 детей оставались эутиреоидными в течение $112,8 \pm 59,8$ дня. Однако необходимо отметить, что у 3 из 8 пациентов были выявлены тиреостимулирующие антитела (TSI), а в 2 случаях установлен повышенный захват препарата при скintiграфии с ^{123}I , что более характерно для БГ и ставит под сомнение деструктивный характер гипертиреоза у всех наблюдаемых детей.

Патогенетически гипертиреоз при БГ обусловлен наличием антител, конкурентно-связывающихся с рецептором и имитирующих эффекты ТТГ, а при АИТ он возникает в результате распада фолликулов и выброса в кровь тиреоидных гормонов. Исходя из этого является перспективным определение антител

к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) в дифференциальной диагностике гипертиреоза. На сегодняшний день наиболее приемлемым методическим подходом в клинической лабораторной практике является определение общих антител к рецептору ТТГ, конкурирующих *in vitro* в условиях опыта с ТТГ за связывание с иммобилизованным рецептором (ТВП). К тому же в настоящее время появились тест-системы для определения указанных антител, стандартизованные по отношению к международному референтному материалу (WHO 90/672). Более того, имеются данные [13] о высокой чувствительности этого метода в дифференциальной диагностике между БГ и деструктивными формами тиреотоксикоза (безболевого и подострый тиреоидиты) у взрослых пациентов. У детей подобных исследований нам найти не удалось. Учитывая вышеизложенное, была сформулирована цель исследования: оценить клиническую значимость определения общих антител к рецептору ТТГ (ТВП) в дифференциальной диагностике гипертиреоза у детей.

Материалы и методы

В период с января 2003 по январь 2006 гг. в нашей больнице прошли обследование 54 человека с манифестацией гипертиреоза (41 девочка и 11 мальчиков) в возрасте от 10,3 до 17,2 года (медиана — 13,5). Кроме того, для уточнения референтного интервала метода определения ТВП нами было отобрано в группу контроля 29 детей без патологии ЩЖ (22 девочки и 7 мальчиков) в возрасте 10,5–17,6 года (медиана — 14,3).

Обследование включало клинический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и оценку тиреоидного статуса. УЗИ ЩЖ проводили в режиме реального времени на стационарном сканере “Siemens Sonoline 450” линейным датчиком с частотой 7,5 МГц, определяли линейные размеры с последующим вычислением объема (по формуле Брунна), а также исследовали экзогенность и структуру тиреоидной ткани. Определение ТТГ (референтный интервал — 0,4–4,5 МЕ/л), fT4 (референтный интервал — 9,14–23,8 пмоль/л), cT3 (референтный интервал — 2,22–5,35 пмоль/л), АТ-ТГ (референтный интервал — 0–34 мМЕ/л) и АТ-ТПО (референтный интервал — 0–12 мМЕ/л) в сыворотке крови проводили на иммунохимическом анализаторе AxSYM® (Abbott Diagnostic Division, USA).

Сыворотку крови, полученную при первичном обследовании пациентов, хранили при температуре $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ для последующего тестирования. Общие антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТВП) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами Medizym® T.R.A.

(Medipan Diagnostica, Germany), калиброванными по стандарту ВОЗ 90/672. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы MedCalc Version 7.4.2.0.

Результаты и обсуждение

При обследовании контрольной группы у всех 29 детей был выявлен нормальный уровень тиреоидных гормонов и аутоантител (АТ-ТГ и АТ-ТПО), а по данным УЗИ щитовидная железа имела нормальные размеры, форму, эхогенность и структуру. Тиреоидный объем варьировал от 3,4 до 8,2 мл (медиана — 6,5 мл), что соответствовало нормальным значениям. Верхний предел интервала значений ТВП в этой группе составил 1,41 МЕ/л (90% доверительный интервал — 1,26–1,58), что соответствует предлагаемому фирмой-производителем уровню разделения для положительных проб в 1,5 МЕ/л.

Единственным условием для включения в исследуемую группу из 54 детей и подростков (манифестация гипертиреоза) являлся низкий уровень ТТГ — <0,1 МЕ/л. В одном случае был установлен подострый тиреоидит на основании типичной клинической картины и повышения СОЭ до 35 мм/час. Диагноз верифицирован с помощью радиоизотопного скани-

рования. Еще у одного пациента с помощью УЗИ и радиоизотопной скинтиграфии с ^{99m}Tc диагностирован одноузловой токсический зоб. По результатам обследования, представленным в таблице, в 45 (83,3%) из 54 случаев гипертиреоза установлен диагноз БГ. У одного ребенка имелся субклинический гипертиреоз, а в остальных случаях уровень fT4 превышал нормальные значения. ЭОП как классический признак БГ выявлена примерно у половины детей (57,8%), что затрудняло проведение дифференциальной диагностики в остальных случаях. Частота встречаемости других клинических симптомов БГ в нашей группе детей в целом не противоречит данным литературы: снижение эхогенности по данным УЗИ — в 80% случаев, повышенный уровень АТ-ТГ и АТ-ТПО — в 82,2% и 77,8% соответственно. Однако ряд авторов [14,15] отмечает более низкую частоту выявления АТ-ТГ (30–49%) при БГ у взрослых пациентов. У 44 (97,8%) из 45 пациентов с БГ выявлен повышенный уровень ТВП, и только у 1 ребенка их уровень исходно оказался достаточно низким (0,81 МЕ/л), но через 2 мес он был уже выше нормы (2,7 МЕ/л). У детей с подострым тиреоидитом и одноузловым токсическим зобом, а также у 7 детей, исходно расцененных нами как “АИТ, гипертиреоз”,

Таблица. Клинико-лабораторные показатели детей с гипертиреозом

Показатель \ Нозологическая форма		Болезнь Грейвса	“АИТ, гипертиреоз”	Подострый тиреоидит	ОУТЗ
Количество пациентов, n (%)		45 (83,3)	7 (12,9)	1 (1,9)	1 (1,9)
АТ-рТТГ (ТВП), МЕ/л	Min	0,81	0	1,38	0
	Max	100,6	1,29		
	Me	9,01	0,85		
	Повышен, n (%)	44 (97,8)	0		
АТ-ТГ, МЕ/л	Min	19,9	15,0	29,2	0
	Max	1000	1000		
	Me	154,05	98,4		
	Повышен, n (%)	37 (82,2)	6		
АТ-ТПО, МЕ/л	Min	1,7	0	2,6	0
	Max	1000	5,5		
	Me	245,7	3,1		
	Повышен, n (%)	35 (77,8)	0		
fT4, пмоль/л	Min	23,47	17,1	24,53	11,96
	Max	133,5	60,0		
	Me	49,25	26,2		
	Повышен, n (%)	44 (97,8)	5		
Наличие ЭОП, n (%)		26 (57,8)	—	—	—
УЗИ, объем (мл), Me		25,8	10,4	15,3	12,6
УЗИ, снижение эхогенности, n (%)		36 (80,0)	1	—	—
УЗИ неоднородность структуры, n (%)		45 (100,0)	7	1	1

Примечание. Min — минимальное значение показателя; Max — максимальное значение показателя; Me — медиана.

значения ТВП находились в пределах референтного интервала (0,86–1,26 МЕ/л). Анализируя клинические данные этих детей, достаточно неожиданно был обнаружен нормальный уровень АТ-ТПО у всех больных, а также нормальная экзогенность в 6 из 7 случаев. Учитывая отсутствие ряда типичных для АИТ диагностических признаков, приводим подробное описание клинической картины этих детей.

В анамнезе у всех пациентов имелись явные клинические симптомы гипертиреоза на протяжении от 2 до 6 мес до визита к эндокринологу. При первичном обращении у всех детей был зафиксирован низкий уровень ТТГ — $<0,1$ МЕ/л как минимум в двух пробах. В трех из семи случаев диагноз изначально трактовался как БГ, и больным была назначена тиреостатическая терапия. Основанием для ревизии диагноза в пользу “АИТ, гипертиреоз” и для отмены терапии послужило развитие явного гипотиреоза (ТТГ > 10 МЕ/л, fT4 < 9 пмоль/л) в первые два месяца лечения тиамазолом в дозе 0,3–0,5 мг/кг/сут. После отмены терапии все дети находятся в состоянии эутиреоза, уровень АТ-ТПО и ТВП остается в пределах нормальных значений, а АТ-ТГ — повышенным (длительность наблюдения 12, 16 и 29 мес). У троих детей, состояние которых исходно было расценено как гипертиреоидная фаза АИТ, имелись легкие клинические симптомы гипертиреоза, граничащие с нормой показатели тиреоидных гормонов, отсутствие проявлений ЭОП, что позволило избрать наблюдательную тактику. Через 2–3 мес произошла спонтанная нормализация ТТГ и тиреоидных гормонов, что сохраняется в течение всего периода наблюдения (5, 15 и 16 мес). АТ-ТГ остаются повышенными у 2 из 3 детей, а уровень АТ-ТПО и ТВП — в пределах нормы. У одного пациента со сниженной экзогенностью и высоким уровнем АТ-ТГ (1000 МЕ/л) через 1,5 мес развился клинко-лабораторный гипотиреоз (ТТГ — 37 МЕ/л) и была назначена заместительная терапия левотироксином. Пожалуй, это единственный случай из группы, в котором происхождение гипертиреоза не вызывает сомнений и носит истинно деструктивный характер.

Таким образом, в 6 случаях мы столкнулись с ситуацией, когда полученные клинко-лабораторные показатели не вписывались в стандартные рамки известных нозологических форм гипертиреоза. При проведении дифференциальной диагностики между БГ и АИТ основное внимание уделялось клиническому или естественному течению гипертиреоза, поскольку известно, что диагностическая ценность определения аутоантител и ультразвуковой картины примерно одинакова при обоих заболеваниях [16,17]. Однако необходимо отметить, что ни в одном из цитируемых литературных источников

не акцентируется внимание на функциональном состоянии ЩЖ на момент диагностики АИТ. Иными словами, классические критерии диагностики АИТ (снижение экзогенности, повышенный уровень АТ-ТПО и АТ-ТГ), рассматриваемые, как правило, в контексте с явным или субклиническим гипотиреозом, сопоставляются с диагностическими признаками БГ, в большинстве случаев выявляемой в стадии гипертиреоза. Хотя известно, что уровень аутоантител при АИТ положительно коррелирует со степенью лимфоидной инфильтрации, деструктивными изменениями и прогрессивным снижением функции ЩЖ [17]. К тому же в литературе практически отсутствует информация по изменению уровня антител при гипертиреоидной фазе у детей. Поэтому в описанных нами случаях повышенный уровень АТ-ТГ и неоднородная структура, характерная для АИТ у детей [18], могут быть расценены как особенности течения гипертиреоза при этом заболевании в детском возрасте. Однако отсутствие ряда диагностических признаков АИТ, наряду с длительно сохраняющимся эутиреоидным состоянием, все же не позволяет нам однозначно рассматривать эти случаи как гипертиреоидную (деструктивную) фазу АИТ.

Кроме того, можно предположить, что имеет место диагностика случаев естественного течения БГ к моменту наступления спонтанной иммунологической ремиссии с постепенным, как правило, отсроченным на 2–3 мес восстановлением эутиреоидного состояния. Бесспорно, что установить истинные причины развития гипертиреоза у этих детей позволит длительное динамическое наблюдение.

Выводы

1. Определение антител к рецептору ТТГ (ТВП) стандартизованным методом позволяет оптимизировать дифференциальную диагностику в случаях гипертиреоза без ЭОП у детей.

2. Выявление нормального уровня ТВП при отсутствии типичных клинических проявлений БГ у детей с манифестацией гипертиреоза позволяет отказаться от активного терапевтического вмешательства и сделать выбор в пользу динамического наблюдения.

Список литературы

1. Sato T., Takata I., Taketani T. et al. Concurrence of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis // Archives of Disease in Childhood. 1977. V. 52. P. 951–955.
2. Abe K., Konno M., Sato T. et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in children // American Journal of Diseases of Children. 1980. V. 134. P. 961–963.
3. Fradkin J.E., Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis // Medicine. 1983. V. 62. P. 1–20.

4. Weintraub B.D., Gershengorn M.C., Kourides I.A. et al. Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone // *Annals of Internal Medicine*. 1981. V. 95. P. 339–351.
5. Foley T.P. Thyrotoxicosis in childhood // *Pediatric Annals*. 1992. V. 21. P. 43–49.
6. Lasar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. Thyrotoxicosis in Prepubertal Children Compared with Pubertal and Postpubertal Patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. V. 10. P. 3878–3682.
7. Wong G.W., Cheng P.S. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001. V. 54. N 4. P. 547–550.
8. Haraldsson A., Gudmundsson S.T., Larusson G. et al. Thyrotoxicosis in Iceland 1980–1982. An epidemiological survey // *Acta Medica Scandinavica*. 1985. V. 217. P. 253–258.
9. Lavard L., Ranlov I., Perrild H. et al. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982–1988. A nationwide study // *European Journal of Endocrinology*. 1994. V. 130. P. 565–568.
10. Chan W., Wong G.W.K., Fan D.S.P. et al. Ophthalmopathy in childhood Graves' disease // *British Journal of Ophthalmology*. 2002. V. 86. P. 740–742.
11. Krassas G.E. Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic complication: the 'European way' // *European Journal of Endocrinology*. 2004. V. 150. P. 407–414.
12. Nabhan Z.M., Kreher N.C., Eugster E.A. Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history // *Journal Pediatr.* 2005. V. 146. N 4. P. 533–536.
13. Izumi Y., Hidaka Y., Tada H. et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002. V. 57. N 1. P. 51–58.
14. Mariotti S., Pisani S., Russova A., Pinchera A. A new solidphase immunoradiometric assay for anti-thyroglobulin antibody // *J. Endocrinol. Invest.* 1982. V. 5. P. 227–233.
15. Drexhage H.A. The spectrum of thyroid autoimmune diseases: pathogenetic mechanisms // *Thyroid International*. 1994. N 4. P. 16.
16. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P. et al. Antithyroid peroxidase antibodies in thyroid diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. V. 71. P. 661–669.
17. Volpe R. Autoimmune thyroiditis in Werner and Ingbar's *The thyroid*. Lippincott Company, Philadelphia. 1991. P. 921–924.
18. Касаткина Э.П. Диффузный нетоксический зоб (структура, профилактика, лечение) // В сб.: "Актуальные вопросы детской и подростковой эндокринологии: Материалы Республиканского совещания-семинара главных детских эндокринологов субъектов Российской Федерации, 12–13 октября 1999 г., г. Смоленск". М., 1999. С. 53–63.