

загрязнения, одновременно являющихся очагами зобной эндемии, обусловлены в первую очередь хроническим йодным дефицитом.

2. Полученные нами данные говорят в пользу необходимости возобновления йодной профилактики у беременных женщин этих регионов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзикович И. Б., Богданович И. П. // Здоровоохр. Беларуси. — 1994. — № 12. — С. 40—44.
2. Клиническая эндокринология / Под ред. Н. Т. Старковой. — М., 1991.
3. Михайленко Е. Т., Мацидонская Г. Ф. // Акуш. и гин. — 1989. — № 8. — С. 3—5.
4. Потин В. В., Юхлова Н. А., Бескровный С. В. и др. // Пробл. эндокринол. — 1989. — № 1. — С. 44—48.
5. Сперанская Н. В., Сокур Т. Н., Плотникова З. М., Чеснокова Я. М. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1993. — № 3. — С. 28—30.
6. Струкова Г. П., Прищеп А. Н., Разгонова М. В., Федорова Е. В. // Конференция "Оздоровительное и санаторное лечение лиц, подвергшихся радиационному воздействию": Тезисы. — Минск; Гомель, 1992. — С. 61.
7. Тотоян Э. С. // Акуш. и гин. — 1994. — № 1. — С. 8—10.
8. Фурманчук А. В., Черствой Е. Д., Демидчик Е. П. и др. // Здоровоохр. Беларуси. — 1992. — № 10. — С. 13—16.
9. Холодова Е. А., Федорова Л. П. // Пробл. эндокринол. — 1992. — № 6. — С. 30—31.
10. Шидловский П. Р. // Здоровоохр. Беларуси. — 1992. — № 5. — С. 13—16.
11. Glinier D., Lemone M. // Thyroid. — 1992. — N 2. — P. 65—70.
12. Romano R., Jannini E. A., Pepe M. et al. // Amer. J. Obstetr. Gynecol. — 1991. — Vol. 164. — P. 482—485.

Поступила 12.11.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.441-003.822-036.21-092:612.017.11-053.2-078.33

М. Ю. Свинарев, Л. А. Лисенкова, Г. М. Шуб

ПОКАЗАТЕЛИ АНТИТИРЕОИДНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ЭНДЕМИЧЕСКОМ ЗОБЕ У ДЕТЕЙ

Саратовский государственный медицинский университет

Изучены показатели антитиреоидного иммунитета у 246 детей 6—16 лет из региона с умеренной недостаточностью йода в биосфере (Хвалынский район Саратовской области). Обследованы 203 ребенка с эндемическим зобом I—III степени и 43 ребенка без увеличения щитовидной железы. Использованы диагностические методы: УЗИ щитовидной железы, определение концентраций T_3 , T_4 и ТТГ в крови, тиреоидного индекса $[(T_3 + T_4)/ТТГ]$, уровня экскреции неорганического йода с мочой. Сывороточные аутоантитела (АТ) к микросомальному антигену (МАГ) и тиреоглобулину (ТГ) определяли методом ELISA. АТ МАГ и/или АТ ТГ обнаружены у 10,8% детей с эндемическим зобом и у 2,3% детей без увеличения щитовидной железы. Частота выявления АТ прогрессивно нарастает с возрастом ($p < 0,05$) и параллельно увеличению размеров щитовидной железы (до 21,1% при зобе III степени; $p < 0,02$). Среди детей с различными диффузными изменениями структуры щитовидной железы, определяемыми эхографически, АТ регистрировались значительно чаще (17,8—42,9% против 8,6% при неизменной структуре). Уровень ТТГ сыворотки крови был достоверно выше, а тиреоидный индекс — ниже у "серопозитивных" детей ($p < 0,01$). Полученные результаты подтверждают тезис о влиянии дефицита потребления йода на иммунологическую реактивность детского организма и позволяют установить определенные закономерности в развитии аутоиммунных нарушений при эндемическом зобе у детей.

Thyroid immunity is assessed in 246 children aged 6 to 16 living in a region with moderate iodine deficit (the Khvalynsk region of the Saratov district). A total of 203 children with endemic goiter of the first-third degree and 43 children with normal-sized thyroid were examined using the ultrasonic method, measurements of the blood levels of T_3 , T_4 , and TTH, estimation of the $[(T_3 + T_4)/TTH]$ index, and assessment of the urinary excretion of inorganic iodine. Serum autoantibodies to the microsomal antigen (MAG) and thyroglobulin (TG) were assayed by ELISA. Autoantibodies to MAG and/or TG were detected in 10.8% of children with endemic goiter and 2.3% of those without enlargement of the thyroid. The rate of detection of autoantibodies increases with age ($p < 0.05$) and is parallel with increase in the size of the thyroid (up to 21.1% in third-degree goiter, $p < 0.02$). Autoantibodies were detected much more often in children with various echographically detected diffuse changes in the thyroid structure (from 17.8 to 42.9% vs. 8.6% in cases with the intact structure of the organ). Serum TTH level was reliably increased and the thyroid index decreased in "seropositive" children ($p < 0.01$). The findings confirm the relationship between inadequate consumption of iodine and immunological reactivity of children and demonstrate certain regularities in the development of autoimmune disorders in children with endemic goiter.

Эндемический зоб, обусловленный недостаточностью йода в биосфере, широко распространен как во всем мире, так и в Российской Федерации [3, 11, 14]. Отсутствие в последние годы в нашей стране йодной профилактики и должного мониторинга состояния здоровья населения эндемичных регионов привело к нарастанию распространенности эндемического зоба, особенно среди детей [10]. При этом население, проживающее в эндемичных регионах, подвержено тотальному риску развития патологии щитовидной железы и сочетанных психосоматических заболеваний [3].

До настоящего времени остается недостаточно изученной роль иммунопатологического процесса в патогенезе эндемического зоба, а сведения о встречаемости антитиреоидных аутоантител (АТ) у больных зобом противоречивы и в подавляющем большинстве случаев посвящены взрослым. Разные авторы приводят значительно различающиеся данные о выявлении "классических" антитиреоидных АТ — к микросомальному антигену тиреоцитов (МАГ) и тиреоглобулину (ТГ) — у лиц, проживающих в йоддефицитных регионах. Частота выявления указанных АТ в сыворотках крови взрослых

Распределение обследованных детей по возрасту, полу и степени увеличения щитовидной железы

Степень увеличения щитовидной железы	Число обследованных	Мальчики	Девочки	Возраст, годы ($M \pm m$)
0	43	22	21	11,21 $\pm$ 0,95
I	61	32	29	9,79 $\pm$ 0,58
II	123	49	74	11,03 $\pm$ 0,52
III	19	1	18	13,55 $\pm$ 0,63
Всего...	246	104	142	10,95 $\pm$ 0,55

Примечание. Пределы колебания возраста детей во всех группах от 6 до 16 лет.

больных с эндемическим зобом колеблется от 0 до 84% [4, 9, 13, 15, 16], у детей — от 1,25 до 4,3% [7, 12, 13]. В то же время известно, что интратиреоидный аутоиммунный процесс приводит к прогрессирующему и часто необратимому нарушению структуры и функции щитовидной железы. Многие исследователи считают, что выявление АТ МАГ и ТГ служит одной из важных составляющих при массовых обследованиях населения в эндемичных районах, позволяя формировать группы риска по развитию декомпенсированной патологии щитовидной железы и оценивать влияние экологических факторов на тиреоидный аутоиммунитет [8].

Целью настоящей работы было изучение частоты обнаружения АТ к МАГ и ТГ в крови детей из йоддефицитного региона, а также установление связи между наличием интратиреоидного иммунопатологического процесса и клинико-лабораторными показателями детей с эндемическим увеличением щитовидной железы.

Материалы и методы

Обследование детей проведено в Хвалынском районе Саратовской области, расположенном в междуречье Волги и Терешки на севере Правобережной части Саратовской области. Дефицит йода и дисбаланс других микроэлементов в воде и почве района, а также высокая распространенность эндемического зоба у населения и сельскохозяйственных животных впервые установлены в 60-х годах. Особенности этого эндемического очага являются достаточная изолированность проживания, низкая миграция населения, использование преимущественно местных продуктов питания, а также отсутствие йодной профилактики населения в течение последних 20 лет. При проведении эпидемиологических исследований в соответствии с критериями ВОЗ [11] в районе установлен дефицит йода средней степени. Распространенность эндемического зоба у детей составила 49,5%, медиана экскреции неорганического йода с мочой — 45,5 мкг/л.

Материалом для проведения настоящего исследования послужили результаты обследования 246 детей в возрасте 6—16 лет с эндемическим зобом I—III степени (203 ребенка) и без увеличения щитовидной железы (43 ребенка), постоянно проживающих в селах Алексеевка и Сосновая Маза Хвалынского района Саратовской области. Распределение обследованных детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Наряду с общеклиническими методами диагностики мы использовали следующие специальные тесты. Количественное определение уровня экскреции неорганического йода с мочой проводили в разовой порции мочи церий-арсенидовым методом и оценивали спектрофотометрически по результатам реакции Saundell—Kolthoff в лаборатории клинической биохимии (руководитель — Б. П. Мищенко) Эндокринологического научного центра РАМН. За норму принимали йодурию, превышающую 100 мкг на 1 л мочи [14].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы проводили с помощью портативного сканера “Aloka SSD-500” (Япония) с датчиком

частотой 7,5 МГц. Объем железы обследуемого ребенка рассчитывали по формуле

$$V(\text{мл}) = [(D \cdot Ш \cdot T \text{ левой доли}) + (D \cdot Ш \cdot T \text{ правой доли})] \cdot 0,479,$$

где V — объем щитовидной железы (в см^3 или мл); D — длина доли щитовидной железы (в см); $Ш$ — ширина доли щитовидной железы (в см); T — толщина доли щитовидной железы (в см); 0,479 — коэффициент коррекции [1].

Определение содержания циркулирующих тиреоидных гормонов — общего трийодтиронина (T_3), общего тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ) — в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (наборы T_3 -ИФА, T_4 -ИФА, ТТГ-ИФА производства СП “ДИА плюс”, Москва). Для углубленной характеристики функциональной активности щитовидной железы рассчитывали величину тиреоидного индекса (соотношение количества тиреоидных гормонов и тиреотропина в сыворотке крови ($T_3 + T_4$ /ТТГ), который является интегральным показателем состояния гипоталамико-тиреоидной системы [5]. Его снижение ниже 60 свидетельствует о гипопункции, повышение более 120 — о гиперфункции щитовидной железы.

Иммунологические исследования. Выявление АТ к МАГ и ТГ проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа, с помощью коммерческих наборов АТП-ИФА-М и АТГ-ИФА производства биотехнологической медицинской фирмы “Мультигест” (Москва), разработанных сотрудниками Эндокринологического научного центра РАМН [2]¹.

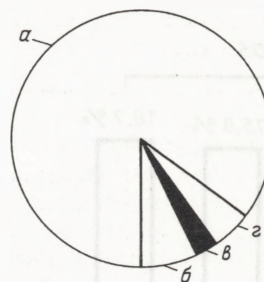


Рис. 1. Структура выявляемости антититреидных АТ у детей с эндемическим зобом ($n = 203$).

а — АТ отсутствуют; б — АТ к МАГ (5,4%); в — АТ к МАГ и ТГ (1%); г — АТ к ТГ (4,4%).

¹ Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам Эндокринологического научного центра РАМН проф. В. И. Кандрору, акад. Ю. А. Панкову, научным сотрудникам И. В. Крюковой, Ю. М. Кеда и М. С. Морозовой за помощь в проведении иммунологических исследований.

Таблица 2

Частота выявления АТ к МАГ и ТГ у детей с эндемическим зобом

Аутоан- тиген	Число "позитивных" сывороток						Средний титр антител
	абс.	%	в том числе в титрах				
			1:100	1:200	1:500	1:1000	
МАГ	11	5,4	7	2	1	1	1:215
ТГ	9	4,4	5	1	2	1	1:355
МАГ			2	—	—	—	
+	2	1,0					
ТГ			—	1	—	1	

Примечание. Во всех наблюдениях исследовали по 203 сыворотки.

Согласно использованной методике, титр 1:100 является минимальным достоверно диагностическим титром антимикросомальных или антигиреоглобулиновых аутоантител. В меньших разведениях исследуемой сыворотки интерпретация результатов затруднена из-за возможности неспецифического связывания иммуноглобулинов сыворотки, что чревато получением большого количества ложноположительных результатов.

Полученные результаты регистрировали в компьютерной базе данных и статистически обрабатывали по прикладным программам на персональном компьютере IBM PC/AT 386.

Результаты и их обсуждение

При проведении иммунологических исследований у 22 (10,8%) из 203 обследованных детей с эндемическим зобом I—III степени установлено наличие в сыворотке крови АТ к МАГ и/или ТГ. В большинстве "положительных" сывороток выявлены АТ к одному из тиреоидных антигенов. В 20 из 22 "положительных" сывороток выявлены АТ лишь к 1 из исследованных тиреоидных антигенов: в 11 (5,4%) сыворотках — к МАГ, в 9 (4,4%) — к ТГ. Только у 2 (1%) детей обнаружены АТ к обоим исследованным антигенам (рис. 1). Титры АТ в наших наблюдениях колебались от 1:100 до 1:1000. Общие данные о частоте обнаружения антимикросомальных и антигиреоглобулиновых АТ и их титрах представлены в табл. 2.

Согласно данным литературы [8, 9], аутоиммунные поражения щитовидной железы значительно чаще встречаются у лиц женского пола. Однако в наших исследованиях АТ одинаково часто диаг-

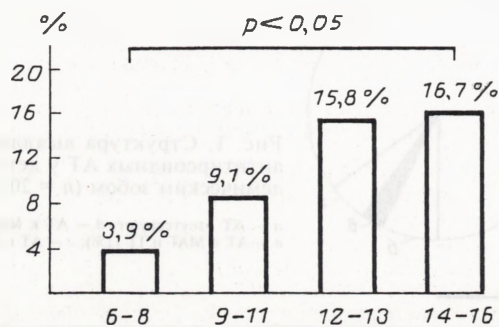


Рис. 2. Частота выявления антигиреоидных АТ (в %) при эндемическом зобе у детей разных возрастных групп.

По оси абсцисс — возраст детей (в годах).

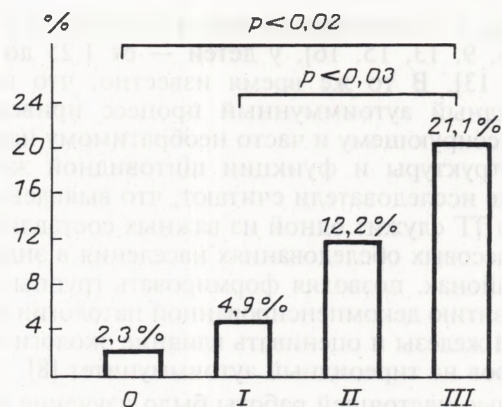


Рис. 3. Частота выявления антигиреоидных АТ (в %) в зависимости от степени эндемического увеличения щитовидной железы.

По оси абсцисс — степень увеличения щитовидной железы.

ностировались как у мальчиков, так и у девочек: у 9 (11%) из 82 и у 13 (10,7%) из 121 соответственно. Это обстоятельство, а также обнаружение высокоспецифичных антигиреоидных АТ у каждого девятого ребенка с эндемическим зобом подтверждают тезис о значительном влиянии дефицита йода на иммунологическую реактивность детского организма.

Исследуя закономерности развития нарушений антигиреоидного аутоиммунитета при эндемическом зобе у детей, мы установили достоверное нарастание частоты обнаружения антигиреоидных АТ в зависимости от возраста детей: от 3,9% в 6—8 лет до 15,8—16,7% у подростков 12—16 лет (рис. 2).

Нарастание частоты выявления АТ отмечалось параллельно прогрессированию размеров зоба: при исследовании 43 сывороток крови детей контрольной группы лишь в 1 (2,3%) обнаружены антитела к ТГ, АТ к МАГ отсутствовали. Далее установлено, что АТ к МАГ и/или ТГ выявлены у 4,9% детей с эндемическим зобом I степени, у 12,2% — II степени и у 21,1% — III степени (рис. 3). Доказано, что выявленные закономерности носят статистически достоверный характер.

При сопоставлении результатов ультразвукографии с частотой выявления антигиреоидных АТ отмечено следующее (табл. 3). Среди детей с неизменной (гомогенной мелкозернистой) структурой АТ выявлены в 8,6% случаев. При повышенной эхографической плотности щитовидной железы, что характерно для активно пролиферирующего зоба, частота обнаружения антигиреоидных АТ в 2 раза превышала таковую у детей с нормальной

Таблица 3

Частота выявления антигиреоидных АТ при различных эхографических вариантах тиреоидной структуры

Эхо-структура щитовидной железы	Число наблюдений	Частота выявления антител		p (по сравнению с нормальной эхо-структурой)
		абс.	%	
Гомогенная мелкозернистая (нормальная)	105	9	8,6	
Диффузно-неоднородная ("пестрая")	30	2	6,7	>0,1
Гиперэхогенная	45	8	17,8	<0,1
Гипоэхогенная	7	3	42,9	<0,005
Узловой зоб	4	0	0	<0,1

Частота выявления тиреоидных АТ у женщин с эндемическим зобом и их детей

Число женщин с эндемическим зобом	Из них с АТ	Число детей с эндемическим зобом	Из них с АТ
1	1	1	1
5	0	5	5
6	0	8	0
6	6	9	0

структурой тиреоидной паренхимы (17,8%). Самым высоким показателем частоты выявления АТ оказался в группе детей с гипотиреоидной тиреоидной тканью: у 3 (42,9%) из 7 обследованных. Несмотря на малое количество наблюдений, столь существенное различие этих данных с таковыми у детей с нормальной структурой щитовидной железы является статистически достоверным. Очевидно, что наличие 2 важных критериев (гипотиреоидная структура и обнаружение антитиреоидных АТ в сыворотке крови) позволяет у 1,5% обследованных детей диагностировать аутоиммунный тиреоидит на фоне эндемического зоба. Мы разделяем мнение А. Costa и соавт. [12], которые указывают, что именно сочетание этих 2 диагнозов является более правильной формулировкой, ибо йодный дефицит остается первопричиной развития аутоиммунных нарушений.

Важное значение имеют полученные данные о функциональной активности щитовидной железы у детей с аутоиммунными нарушениями. При анализе показателей функциональной активности щитовидной железы гипотиреоз (субклинический или манифестный) диагностирован у 56,7% обследованных. А среди детей, в сыворотке крови которых содержались АТ, 77,1% имели тиреоидную гипотиреоз. Показатели тиреоидного статуса детей, в сыворотке крови которых обнаружены АТ, представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, при одинаковых средних значениях T_3 и T_4 , уровень ТТГ достоверно выше, а среднее значение тиреоидного индекса ниже в "серопозитивной" группе, что свидетельствует о гипотиреоидном состоянии у детей, в сыворотке крови которых обнаружены антимикросомальные и/или антитиреоглобулиновые АТ. Полученные результаты согласуются с данными Э. П. Касаткиной и соавт. [6], доказавших наличие прямой корреляции между уровнем ТТГ и присутствием антитиреоидных АТ в крови детей с эндемическим и sporadическим зобом.

Для решения вопроса о семейно-наследственной предрасположенности к аутоиммунным нарушениям в щитовидной железе в условиях йодного дефицита обследовано 18 семей, в которых матери и их дети имели диффузное увеличение щитовидной железы (табл. 5).

Несмотря на отчетливую наследственную предрасположенность к тиреоидной патологии в семьях, проживающих в районе с дефицитом йода в окружающей среде, лишь в 1 из 18 обследованных семей у представителей рода в 2 поколениях обнаружены аутоиммунные изменения. По-видимому, генетическую предрасположенность следует

рассматривать только как один из факторов развития иммунопатологического процесса в зобно-измененной щитовидной железе. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о существенном влиянии дефицита потребления йода на тиреоидный аутоиммунитет у детей.

Выводы

1. Встречаемость АТ к МАГ и/или ТГ в сыворотке крови детей, проживающих в регионе с умеренным дефицитом йода в биосфере (Хвалынский район Саратовской области), составляет 10,8% у детей с эндемическим зобом и 2,3% у детей без увеличения щитовидной железы.

2. Факторами, влияющими на развитие аутоиммунных нарушений при эндемическом зобе у детей, являются длительность антигенного раздражения, а следовательно, возраст ребенка; интенсивность антигенного раздражения, а следовательно, наличие эндемического зоба II степени и выше.

3. Интра-тиреоидный иммунопатологический процесс, маркерами которого являются антимикросомальные и антитиреоглобулиновые АТ, формируется преимущественно на фоне гипотиреоза щитовидной железы и диффузных изменений тиреоидной паренхимы, выявляемых эхографически.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г. А., Гутекуст Р. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 6. — С. 26—27.
2. Горскова В. А., Кеда Ю. М., Крюкова И. В. и др. // Там же. — 1990. — № 6. — С. 8—11.
3. Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А., Смирнов Н. П. // Там же. — 1992. — № 3. — С. 6—15.
4. Кандрор В. И. // Там же. — 1988. — № 1. — С. 34—40.
5. Карлов В. А., Бреусов А. А., Загашвили И. В. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы докладов. — Л., 1980. — С. 458—459.
6. Касаткина Э. П., Соколовская В. Н. Эутиреоидная гиперплазия щитовидной железы у подростков. — М., 1992.
7. Касаткина Э. П., Шилин Д. Е., Матковская А. Н. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1995. — № 3. — С. 17—23.
8. Кеда Ю. М., Крюкова И. В., Смирнова О. В. и др. // Вестн. Рос. АМН. — 1994. — № 12. — С. 33—39.
9. Левит И. Д. Аутоиммунный тиреоидит (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). — Челябинск, 1991.
10. Назаров А. Н., Герасимов Г. А. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — № 2. — С. 58—61.
11. Национальные стратегии преодоления недостаточности питания с точки зрения питательных микроэлементов. ВОЗ. — Женева, 1991.
12. Costa A., De Filippis V., Balsamo A. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1984. — Vol. 56, N 1. — P. 143—148.
13. Fenzi G. F., Bartalena L., Lombardi A. et al. // Endocrinol. exp. — 1986. — Vol. 20, N 1. — P. 49—56.
14. Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 3. — P. 661—669.
15. The Prevention and Control of Iodine Deficiency Disorders / Eds B. S. Hetzel, J. T. Dunn, J. B. Stanbery. — Amsterdam, 1987.
16. Zonenberg A., Kinalska I., Zarzycki W., Telejko B. // Horm. Metab. Res. — 1994. — Vol. 25, N 5. — P. 238—242.

Поступила 28.10.96

Таблица 4

Средние значения уровня гормонов у детей, в сыворотке крови которых выявлены АТ

Гормон	Дети с АТ (n = 22)	Дети, не имеющие АТ (n = 119)	p
T_3 , нг/мл	$1,39 \pm 0,64$	$1,52 \pm 0,42$	$>0,1$
T_4 , нг/мл	$87,49 \pm 38,20$	$94,84 \pm 19,20$	$>0,1$
ТТГ, мкЕД/мл	$2,39 \pm 0,56$	$1,31 \pm 0,39$	$<0,01$
Тиреоидный индекс — $(T_3 + T_4)/ТТГ$	$48,83 \pm 34,90$	$77,39 \pm 24,70$	$<0,01$