

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-14>

Доклиническая оценка функции щитовидной железы у детей и подростков по гормональному и иммунному статусу

А. Лавров¹,
Л. Курашвили², доктор медицинских наук, профессор,
В. Струков², доктор медицинских наук, профессор,
Д. Елистратов³

¹Пензенская районная больница

²Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

³ООО «Парафарм», Пенза

E-mail: villor3737@yandex.ru

Представлены результаты исследования гормонального тиреоидного комплекса, иммунного статуса 169 школьников в возрасте от 8 до 16 лет, проживающих в зоне предполагаемого экологического риска. У школьников установлены субклинические тиреотоксикоз и гипотиреоз. Изменения в иммунном статусе на доклиническом этапе характеризовались подавлением синтеза иммуноглобулинов класса А в прямой зависимости от близости к месту расположения промышленного комплекса. Такая же зависимость выявлена в аутоиммунных нарушениях щитовидной железы по количеству антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Ключевые слова: педиатрия, эндокринология, щитовидная железа, иммуноглобулины, аутоантитела к тиреоглобулину, аутоантитела к тиреопероксидазе, тироксин, трийодтиронин.

Для цитирования: Лавров А., Курашвили Л., Струков В. и др. Гормональный статус и специфические антитела щитовидной железы в сыворотке крови у школьников // Врач. – 2018; 29 (8): 53–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-14>

Явные или пока скрытые функциональные нарушения со стороны щитовидной железы (ЩЖ) отмечаются у ≥ 200 тыс. россиян, при этом когорта больных гипотиреозом или тиреотоксикозом ежегодно пополняется [1]. Поволжский регион является одним из эндемичных по заболеванию ЩЖ [2–5].

Развитие патологического процесса в ЩЖ сопровождается ростом интенсивности апоптоза специализированных клеток (тироцитов) и ведет к изменению динамики поступления в кровь аутоантигенов (ауто-АГ) по принципу обратной связи с ростом аутоантител (аутоАТ). В районах с неблагоприятными условиями необходимо установление истинной частоты патологии ЩЖ в общей структуре заболевания [6].

В Пензенском районе расположены зоны, в которых в 50-е годы XX столетия проводилось уни-

чтожение химического оружия [5]. Особенно важно оценить состояние ЩЖ у детей, проживающих в населенных пунктах Пензенского района, находящихся в непосредственной близости к промышленному комплексу.

Целью настоящей работы являлось установление возрастных и половых особенностей состояния гипофизарно-тиреоидной системы, оценка иммунного статуса школьников по уровню специфических ауто-АТ к тиреоглобулину (антиТГ) и к тиреопероксидазе (антиТПО) и иммуноглобулинам (Ig) классов G, A, M.

Под наблюдением находились 169 школьников в возрасте от 8 до 16 лет, проживающих и обучающихся в школах населенных пунктов Пензенского района Пензенской области. Все дети на момент обследования не имели острых заболеваний и хронической соматической патологии. Обследованы школьники поселков Центральный, Северный и Южный, которые, в свою очередь, были разделены по половому признаку на 2 группы – девочек и мальчиков. На предварительном этапе рассылались анкеты, в которых фиксировались паспортные и антропометрические данные школьников. Обязательным условием включения в исследование было подписание информированного согласия на забор крови.

Контрольную группу составили дети, проживающие в наиболее удаленном от промышленного комплекса населенном пункте (Центральный). Школьники населенных пунктов Северный и Южный вошли в группу сравнения. Обследование проводили согласно протоколу ВОЗ (1999). Антропометрические исследования включали измерение роста и массы тела, психометрические выполняли при помощи таблиц Шульте–Горбова.

Кровь для биохимических исследований забирали утром натощак. При физикальном исследовании визуально и пальпаторно определяли размеры ЩЖ, выявляли клинические признаки нарушения ее функции. Методом ультразвукового исследования оценивали структуру и эхогенность ткани ЩЖ, тиреоидный объем определяли путем расчета по линейным размерам. Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы изучали уровни гормонов тиреоидного комплекса в крови – свободный трийодтиронин (сТ3), свободный тироксин (сТ4), тиреотропный гормон (ТТГ). По размерам ЩЖ, уровню в сыворотке крови тиреоидных и тиреотропного гормонов оценивали функциональное состояние.

Гуморальный иммунитет оценивали по содержанию IgG, -А и -М. Для диагностики аутоагрессии против ЩЖ использовали определение уровня специфических антител – к антиТГ и антиТПО.

О наличии дефицита йода в Пензенском районе судили по результатам, полученным Н.Ю. Свириденко (1999). Степень йодурии в популяции школьников оценивали, используя медиану и процентилю (Q25–U75).

В соответствии с критериями ВОЗ уровень экскреции йода с мочой ≥ 100 мкг/л характеризуется как норма, 50–99 мкг/л – как легкая йодная недостаточность, 20–49 мкг/л – как умеренный дефицит и < 20 мкг/л – как выраженный дефицит йода.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). В группах выборки рассчитывали медиану и интерквартильные интервалы [Q1–U3]. Достоверность межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали как $p \leq 0,05$.

Обследованы 169 здоровых школьников в возрасте от 8 до 16 лет, проживающие в поселках Центральный, Северный и Южный Пензенского района Пензенской области. Школьников всех трех населенных пунктов поделили на 2 подгруппы, в одну из которых вошли девочки (n=88; средний возраст – 11,5 года), другую – мальчики (n=81; средний возраст – 12,5 года). В зависимости от места проживания и удаленности от расположения промышленного комплекса все школьники были распределены в 6 сравнимых по возрасту и полу групп. Обозначения группы получили соответственно условному названию населенных пунктов: Центральный (1-я и 2-я группы); Северный (3-я и 4-я); Южный (5-я и 6-я). В 1-ю, 3-ю и 5-ю группы вошли девочки, во 2-ю, 4-ю и 6-ю – мальчики. Основную (контрольную) группу (1-я и 2-я) составили дети, проживающие в наиболее удаленном от промышленного комплекса населенном пункте Центральный, группы сравнения – в близлежащих населенных пунктах Северный (3-я и 4-я) и Южный (5-я и 6-я).

При обследовании 26 подростков, проживающих в населенном пункте Центральный Пензенского района, выявлено, что колебания показателей гормона ТТГ у здоровых школьников не выходили за пределы нормальных величин; у 1 (3,5%) подростка установлено увеличение количества ТТГ до 15,45 МЕ/мл; у 3 (11,5%) – снижение уровня ТТГ до 0,41 МЕ/мл.

При обследовании 61 школьника, которые проживают в населенном пункте Южный, повышенное содержание гормона ТТГ до 5,3 МЕ/мл отмечено у 1 (3,3%) девочки, снижение до данного показателя до 0,064 МЕ/мл – у 1 (3,2%) мальчика. Средние значения показателя ТТГ не выходили за допустимые пределы ни у девочек, ни у мальчиков.

В поселке Северный Пензенского района обследованы 82 школьника. Средние значения ТТГ гормона соответствовали нормальным величинам. Однако у 14 (34%) девочек уровень гормона ТТГ был в пределах 0,27–0,75 МЕ/мл, а у 8 (19%) мальчиков содержание ТТГ колебалось в пределах от 0,33 до 0,66 МЕ/мл. Уровень ТТГ > 2 МЕ/мл установлен у 4 (9,7%) девочек и 1 (2,4%) мальчика; ≤ 2 МЕ/мл – у 45 (54,8%) подростков.

При сравнительной оценке уровней гормона ТТГ у подростков Пензенского района самое низкое его значение установлено у проживающих в поселке Северный.

Оценка количества тиреоидных гормонов показала значительные колебания их у школьников из поселка Центральный: свободный тироксин (сТ4) колебался в пределах от 10,08 до 22,5 пмоль/л; его средние значения соответствовали нормальным величинам (табл. 1). Что касается свободного трийодтиронина (сТ3), то у девочек его уровень колебался в пределах от 3,4 до 6,94 пмоль/л; у 7 (35%) девочек концентрация сТ3 была снижена до 3,4–3,8 пмоль/л; снижение сТ3 также установлено у 25% мальчиков.

Отклонения от нормальных значений уровня сТ4 до 10,27 пмоль/л были зарегистрированы только у 1 девочки из поселка Южный. У всех подростков из поселка Северный показатели уровня тиреоидных гормонов сТ3 и сТ4 не выходили за пределы нормальных значений, за

исключением 1 девочки, у которой выявили снижение сТ4 до 2,38 пмоль/л.

Изменения концентрации тиреоидных гормонов у пациентов без клинических проявлений дисфункции ЩЖ могут быть вызваны не тиреоидным заболеванием ЩЖ, а нарушением транспорта гормонов ЩЖ, действием некоторых лекарственных препаратов и другими состояниями [2, 6–13]. Вместе с тем количество публикаций, посвященных определению референсных интервалов уровня гормона ТТГ у детей и подростков, довольно ограничено, а имеющиеся данные получены в основном у пациентов госпитальных выборок [11].

В целом установленные нами значения верхнего предела ТТГ (4,7 мМЕ/л – для девочек и 5,2 мМЕ/л – для мальчиков) не противоречат большинству источников в отношении детей этой возрастной группы. В работе М. Chan и соавт. [11] получено значение 5,27 мМЕ/л; D. Zurakowski и соавт. [12] получены значения у девочек – 4,4 мМЕ/л, у мальчиков – 4,9 мМЕ/л; в работе

Оценка ТТГ, тиреоидного статуса ЩЖ, специализированных аутоАТ и Ig у школьников сравниваемых групп; Ме [LQ-UQ]

Таблица 1

Показатель	Центральный		Северный		Южный		p*
	девочки, 1-я группа, n=18	мальчики, 2-я группа, n=8	девочки, 3-я группа, n=40	мальчики, 4-я группа, n=40	девочки, 5-я группа, n=30	мальчики, 6-я группа, n=30	
ТТГ, МЕ/мл	1,43 (0,97–2,35)	1,71 (0,99–3,01)	1,08 (0,69–1,45)	1,025 (0,67–1,8)	1,78 (1,38–2,89)	1,82 (1,15–2,86)	p ₁₋₃ =0,083104 p ₁₋₅ =0,145756 p ₂₋₄ =0,080435 p ₂₋₆ =0,954692
сТ3, пмоль/л	4,17 (3,6–4,6)	4,71 (3,89–5,86)	5,47 (5,06–5,94)	5,255 (4,9–5,89)	4,16 (3,7–4,82)	4,3 (3,8–4,59)	p ₁₋₃ =0,000003 p ₁₋₅ =0,000000 p ₂₋₄ =0,000096 p ₂₋₆ =0,093696
сТ4, пмоль/л	13,15 (12,37–14,98)	13,66 (12,08–16,20)	19,5 (17,10–20,11)	15,22 (12,47–19,02)	15,59 (13,28–17,05)	18,415 (16,40–20,55)	p ₁₋₃ =0,000026 p ₁₋₅ =0,856267 p ₂₋₄ =0,750276 p ₂₋₆ =0,000089
АнтиТПО, МЕ/мл	10,65 (9,07–18,55)	14,21 (8,28–18,94)	14,6 (11,7–20,4)	15,93 (11,30–19,68)	16,08 (12,6–19,1)	12,8 (9,87–15,38)	p ₁₋₃ =0,106643 p ₁₋₅ =0,008807 p ₂₋₄ =0,000602 p ₂₋₆ =0,237700
АнтиТТГ, МЕ/мл	13,42 (11,78–19,28)	16,08 (9,64–23,57)	34,11 (30,0–48,52)	23,57 (19,28–39,68)	25,71 (20,0–37,36)	31,175 (24,0–42,15)	p ₁₋₃ =0,000001 p ₁₋₅ =0,017073 p ₂₋₄ =0,028855 p ₂₋₆ =0,008207
Ig, г/л:							
G	15,0 (13,48–15,70)	13,1 (11,70–15,05)	12,7 (11,0–14,4)	11,65 (10,70–3,21)	12,8 (11,5–14,2)	12,1 (11,0–13,4)	p ₁₋₃ =0,000375 p ₁₋₅ =0,001201 p ₂₋₄ =0,142508 p ₂₋₆ =0,280681
A	1,69 (1,48–2,04)	1,71 (1,60–2,11)	1,36 (1,0–1,61)	1,07 (0,8–1,4)	1,8 (1,49–2,13)	1,71 (1,43–1,89)	p ₁₋₃ =0,002882 p ₁₋₅ =0,685675 p ₂₋₄ =0,000398 p ₂₋₆ =0,312980
M	2,05 (1,64–2,39)	1,57 (1,55–1,65)	2,2 (2,09–2,34)	1,965 (1,750–2,235)	1,745 (1,33–2,32)	1,38 (1,23–1,64)	p ₁₋₃ =0,094601 p ₁₋₅ =0,296679 p ₂₋₄ =0,005199 p ₂₋₆ =0,626171

Примечание. * – достоверность различий между количественными значениями изучаемых показателей в сыворотке крови у девочек 1-й и 3-й; 1-й и 5-й групп и мальчиков 2-й и 4-й; 2-й и 6-й групп.

J. Hollowell [13] у девочек – 3,6 мМЕ/л, у мальчиков – 4,6 мМЕ/л; Z. Baloch и соавт. [14] – 5,0 мМЕ/л.

Полученные значения верхнего предела ТТГ были использованы для оценки распространенности субклинического гипотиреоза (СГ) отдельно для мальчиков и девочек (табл. 2). Однако в клинической практике применение отдельных для каждого пола референсных значений, вероятно, не имеет принципиального значения.

Для подтверждения донозологических нарушений функции ЩЖ дополнительно был изучен уровень Ig, показатели гуморального иммунитета IgG, -А, -М и специфические аутоАТ к структурным компонентам клеток ЩЖ.

Комплексное лабораторное обследование показало, что у всех школьников из поселков Центральный, Северный, Южный средние величины исследуемых Ig вошли в референсные пределы, но при этом следует указать, что одни из них соответствовали нижнему пределу, другие – верхнему и лишь в некоторых случаях были установлены значимые отклонения.

Сравнительная оценка IgG, -А, -М в сыворотке крови у школьников Пензенского района показана в табл. 1, из которой видно, что в сыворотке крови у девочек из поселков Северный и Южный содержание IgG достоверно снижалось (соответственно $p_{1-3}=0,000375$

и $p_{1-5}=0,001201$). У мальчиков из поселка Северный изменения IgG были незначительными.

Количество IgM у мальчиков и девочек из поселка Северный повышалось (соответственно $p_{2-4}=0,005199$ и $p_{1-3}=0,094601$) и снижалось у девочек и мальчиков, проживающих в поселке Южный. Значимые различия IgA выявлены у девочек ($p_{1-3}=0,002882$) и мальчиков ($p_{2-4}=0,000398$) из поселка Северный. У школьников, проживающих в поселке Южный, изменений содержания IgA не установлено.

АнтиТГ в сыворотке крови у школьников из поселка Центральный (контрольная группа) колебались в пределах 6,42–26,78 МЕ/мл – у мальчиков и 5,35–134,1 МЕ/мл – у девочек; показано, что антиТГ у девочек превышали нормальные значения.

АнтиТГ в сыворотке крови у девочек из поселка Северный были повышены в 2,5 раза ($p_{1-3}=0,000001$), у проживающих в поселке Южный – в 2 раза ($p_{1-5}=0,017073$) по сравнению с таковыми у девочек из поселка Центральный.

Значения показателя антиТГ в сыворотке крови у мальчиков превышали таковые в контрольной группе (поселок Центральный): у проживающих в поселке Северный – в 1,45 раза ($p_{2-4}=0,028855$), в поселке Южный – в 1,9 раза ($p_{2-6}=0,008207$).

Колебания показателя антиТПО у школьников были следующими: у мальчиков контрольной группы (поселок Центральный) пределы составили 6,31–18,94 МЕ/мл, у девочек – 5,32–106,18 МЕ/мл; в поселке Северный: у мальчиков – 6,08–198,87 МЕ/мл, у девочек – 8,69–130,94 МЕ/мл; в поселке Южный: у мальчиков – 4,3–218,5 МЕ/мл, у девочек – 4,30–190,72 МЕ/мл.

Уровень антиТПО у девочек, проживающих в поселках Северный и Южный, и у мальчиков из поселка Северный ($p_{2-4}=0,000602$) повышался ($p_{1-5}=0,098807$), у жителей поселка Южный – не менялся ($p_{2-6}=0,237700$).

Из приведенных данных следует, что чем ближе место проживания расположено к промышленному комплексу, тем выше уровень антител антиТГ и антиТПО как у девочек, так и у мальчиков. СГ и гипотиреоз у школьников Пензенского района сопровождаются ростом титра антител к тиреоидным антигенам – тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину.

Пластичность адаптивных и компенсаторных реакций у школьников способна пролонгировать латентный период развития тиреоидной патологии и сместить ее выявление на более поздний возраст [1, 9]. В работах [4, 7] указывается, что увеличение титра аутоАТ (маркеров) бывает раньше, чем появляются клинические признаки заболевания. При этом титры выявляемых в крови у больных антиТГ не коррелируют, как правило, с состоянием функции ЩЖ. Авторы [4] считают, что определение антител к микросомальному антигену или ТГ (антиТГ) у пациентов с СГ имеет прогностическое зна-

Таблица 2
Сравнительная оценка уровня тиреотропного гормона у школьников Пензенского района в зависимости от места проживания

Населенный пункт	Пол	ТТГ, МЕ/мл	%
Северный	Девочки	<0,7	34,7
		>1	58,3
		>2	10,7
	Мальчики	1	19,5
		>2	78,1
		>0,7	2,4
Центральный	Девочки	<0,7	22
		>1	61
		>2	17
	Мальчики	<0,7	12,5
		>1	50
		>2	37,5
Южный	Девочки	<0,7	5
		>1	50
		>2	45
	Мальчики	<0,7	5
		>1	50
		>2	45

чение в отношении развития явного гипотиреоза. Для профилактики развития тиреотоксикоза и гипотиреоза у школьников и взрослого населения считаем необходимым использовать минеральный комплекс Тирео-Вит, положительные результаты использования которого доказаны нашими исследованиями [15]. Действующим началом препарата являются элементарный йод и анион йодистой кислоты, содержащиеся в корне лапчатки белой, и полисахариды эхинаеи пурпурной, обладающие иммуностимулирующей активностью. Препарат Тирео-Вит рекомендуется использовать в качестве биологически активной добавки к пище при различных заболеваниях ЩЖ, таких как гипотиреоз (гипофункция), гипертиреоз (гиперфункция, тиреотоксикоз, болезнь Базедова–Грейвса, ДТЗ), аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, ХАИТ), эутиреоидный зоб (диффузный, узловой/многоузловой), гиперплазия ЩЖ.

В нашем исследовании выявлено снижение уровня IgA и увеличение – IgM, повышение уровня антиТПО преимущественно у девочек, проживающих в поселке Северный, и уровня антиТГ и антиТПО – у школьников из поселка Южный. Увеличение содержания IgM подтверждает наличие фактора агрессии, действующего на ЩЖ. Из этого следует, что аутоАТ являются маркерами изменений в ЩЖ обследуемого задолго до клинической манифестации патологии.

Отклонения в иммунном статусе сопровождаются рассогласованием функций ЩЖ и взаимосвязей ее с другими органами, особенно у девочек.

Для коррекции выявленных изменений в ЩЖ нами проводится исследование по использованию препарата Тирео-Вит у детей. Предварительный анализ выявил его положительное влияние. Исследования продолжаются.

Литература

1. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии // Вестн. РАМН. – 2010; 8: 3–6.
2. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. Наночастицы: фармакологические надежды и токсикологические проблемы // Казанский мед. журн. – 2008; 1 (RLXXXIX): 1–7.
3. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринологии. – 2002; 2: 6–13.

4. Коваленко В.Л., Пастернак И.А., Кулаев И.А. и др. Морфологические особенности щитовидной железы у детского населения, проживающих в условиях экологического неблагополучия // Вестн. РАМН. – 2010; 6: 30–4.
5. Панкратов В.М., Мишанин С.И. Обследование мест прошлого уничтожения химического оружия на территории Пензенской области / М., 1999.
6. Григорьев К.И. Заболевания поджелудочной железы // Медицинская сестра. – 2014; 8: 14–9.
7. Champion B., Cooke A., Rayner D. Thyroid autoimmunity // Curr. Opin. Immunol. – 1992; 6: 770–80.
8. Fisfalen M.-E., DeGroot L. Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlation. Ed. B. Weintraub / New York, 1995; p. 319–70.
9. Volpe R. Diseases of the Thyroid. Ed. L. Braverman / Totowa, 1997; p. 125–54.
10. Zimmermann M., Molinari L., Spehl M. et al. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine Replete School age Children // IDD Newsletter. – 2001; 17 (1): 12.
11. Chan M., Seiden-Long I., Quinn F. et al. 17-th IFCC-FESCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine / Amsterdam, 2007; 435 p.
12. Zurakowski D., Di Canzio J., Majzoub J. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine // Clin. Chem. – 1999; 45 (7): 1087–91.
13. Hollowell J., Staehling N., Hannon W. 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; 87 (2): 489–99.
14. Baloch Z., Carayon P., Conte-Devolx B. et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // Thyroid. – 2003; 13: 3–126.
15. Струков В.И., Курашвили Л.В., Лавров А.Н. и др. Тирео-Вит – эффективный регулятор нарушений функции щитовидной железы и кальциевого обмена. Уч. пособ. / Пенза, 2013; 135 с.

PRECLINICAL EVALUATION OF THYROID FUNCTION BY HORMONAL AND IMMUNE STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

A. Lavrov¹; L. Kurashvili², MD; Professor V. Strukov², MD; D. Elistratov³

¹Penza District Hospital

²Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia

³ООО «Parafarm», Penza

The paper presents the results of studying the hormonal thyroid complex and immune status of 169 schoolchildren aged 8 to 16 years who live in a perceived environmental risk area. The schoolchildren were found to have subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. Preclinical changes in the immune status were characterized by suppression of IgG synthesis in a direct relationship to the proximity of an industrial complex. The same relationship was found in autoimmune thyroid disorders by the number of antibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase.

Key words: pediatrics, endocrinology, thyroid, immunoglobulins, thyroglobulin autoantibodies, thyroperoxidase autoantibodies, thyroxine, triiodothyronine.

For citation: Lavrov A., Kurashvili L., Strukov V. et al. Preclinical evaluation of thyroid function by hormonal and immune status in children and adolescents // *Vrach.* – 2018; 29 (8): 53–58. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-14>