

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОТИРЕОЗА В ГРУППЕ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СЕЛЕКТИВНОГО СКРИНИНГА

К.А. Александров¹, А.В. Кияев^{1,2}, О.П. Ковтун¹, С.В. Беляева³

¹ ГБОУ ВПО “Уральская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения РФ

² ГБУЗ СО “Областная детская клиническая больница № 1”, г. Екатеринбург

³ МУ “Клинико-диагностический центр”, г. Екатеринбург

К.А. Александров – аспирант кафедры педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “УГМА” МЗ РФ; А.В. Кияев – доктор мед. наук, доцент кафедры педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “УГМА” МЗ РФ, начальник отдела эндокринологии ГБУЗ СО “ОДКБ № 1”, главный детский эндокринолог МЗ Свердловской области; О.П. Ковтун – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО “УГМА” МЗ РФ, проректор УГМА по научной работе; С.В. Беляева – канд. мед. наук, заведующая биохимической лабораторией МУ “КДЦ”.

Цель исследования: установить распространенность гипотиреоза в группе детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа по результатам селективного скрининга.

Материал и методы. Обследовано 132 ребенка (64 девочки, 68 мальчиков) в возрасте от 1 года до 17,5 лет. Проведено УЗИ ЩЖ с определением тиреоидного объема и структуры, а также определение ТТГ, АТ-ТПО и св. Т₄ при уровне ТТГ, выходящем за референсные интервалы.

Результаты. Распространенность явного гипотиреоза (7,6%) в исходе АИТ у детей с СД оказалась выше, чем в общей популяции, что подтверждает эффективность селективного скрининга в этой группе детей и диктует необходимость его внедрения в рутинную клиническую практику; высокая частота антителоносительства к ТПО (12,8%) требует уточнения их прогностического значения в процессе длительного динамического наблюдения, а также пересмотра точки разделения между патологией и нормой.

Ключевые слова: гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа, дети.

Prevalence of Hypothyroidism Among Children and Adolescents with Diabetes Mellitus by Results of Selective Screening

К.А. Alexandrov^{1,2}, А.В. Kiyayev^{1,2}, О.П. Kovtun¹, С.В. Belyaeva³

¹ Ural state medical academy, Yekaterinburg

² Regional Children Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg

³ Diagnostic Medical Center, Yekaterinburg

Establish the prevalence of hypothyroidism among children with diabetes mellitus (DM) as a result of selective screening. During the examination period 132 children (64 f/68 m) aged from 1.0 to 17.5 years were examined. Ultrasonography evaluation, including measurement of thyroid volume, was performed in all volunteers as well as analysis of TSH, TPO-Ab and fT₄ when TSH was out of reference range. The prevalence of overt hypothyroidism (7,6%) in the outcome of AIT in children with DM was above the population level, which confirms the effective of selective screening in this group of children and demands to its introduction into routine clinical practice; high incidence of TPO-Ab (12.8%) need to clarify their prognostic value having regard to long-term follow-up, as well as revising of dividing cut-of-point.

Key words: hypothyroidism, diabetes mellitus, children.

Для корреспонденции: Кияев Алексей Васильевич – thyroend@mail.ru

Введение

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — одно из наиболее частых эндокринных заболеваний у детей. В последние годы заболеваемость СД в различных регионах Российской Федерации составляет 10,4–18,1 на 100 000 в год [1]. СД достаточно часто сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), среди которых аутоиммунный тиреоидит (АИТ) занимает ведущее место [2–5].

По литературным данным, распространенность АИТ в детской популяции находится в пределах от 2,1 до 3,4% [6–9]. У детей младше 9 лет АИТ встречается редко, с последующим увеличением его доли в период полового созревания, причем преимущественно за счет лиц женского пола [6–8]. Сведения о нарушении функции щитовидной железы (ЩЖ) в исходе АИТ у детей достаточно противоречивы. Прежде всего, данная ситуация объясняется использованием различных критериев диагностики гипотиреоза (в частности — верхнего предела уровня ТТГ) в проводимых исследованиях. Известно, что основной причиной приобретенного гипотиреоза в детском возрасте является АИТ [10, 11]. Вместе с тем исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали, что АИТ далеко не всегда приводит к развитию гипотиреоза у детей [8, 12]. Так, в исследовании, проведенном в Индии, гипотиреоз в исходе АИТ встречается редко и составляет 1–2 случая на 1000 [8].

В последнее десятилетие опубликовано большое количество исследований, посвященных изучению распространенности АИТ в группе детей и подростков с СД. Продемонстрировано, что количество детей с носительством аутоантител к ткани ЩЖ (АТ-ТПО и/или АТ-ТГ) значительно выше, чем в детской популяции, и находится в пределах от 10 до 29,4% [2–4, 15–17]. В данных работах установлено, что распространенность АИТ при СД зависит не только от возраста и пола, но и прямо пропорциональна стажу диабета [2, 14–17]. Частота гипотиреоза в исходе АИТ среди детей и подростков с СД находится в пределах 3–5%, что несколько выше общепопуляционной [2, 15].

Впервые проведение скрининга в отношении нарушения функции ЩЖ среди детей и подростков с СД было рекомендовано ISPAD в 2000 году [18]. Согласно этим рекомендациям определение уровня ТТГ и АТ-ТПО должно проводиться у детей с впервые выявленным СД, с длительным стажем диабета, а также при клинических проявлениях нарушения функции ЩЖ. В настоящее время в литературе имеется достаточное количество работ, посвященных влиянию гипотиреоза на степень компенсации СД у детей и подростков. По данным одних авторов, на-

рушение функции ЩЖ не влияет на метаболический контроль и степень компенсации углеводного обмена [19–21]. В свою очередь другие авторы утверждают об отрицательном влиянии нарушения функции ЩЖ на степень компенсации углеводного обмена при СД [22–25]. Так, в исследовании А. Mohr и соавт. [25] говорится о более частых гипогликемических состояниях у детей с СД на фоне явного гипотиреоза в исходе АИТ. В 2011 году ISPAD дополнили рекомендации в отношении проведения скрининга АИЗ ЩЖ и предложили проводить определение ТТГ и АТ-ТПО всем пациентам с СД один раз в 2 года [26]. Задачами настоящего исследования явились: установление распространенности гипотиреоза в исходе АИТ и антителоносительства к ЩЖ в группе детей с СД по результатам селективного скрининга; оценка роли АИТ в развитии нарушений тиреоидной функции в процессе динамического наблюдения; оценка влияния гипотиреоза на компенсацию углеводного обмена.

Материал и методы

В период с января по июнь 2010 года было проведено обследование 132 детей и подростков (68 мальчиков, 64 девочки) с СД 1-го типа, госпитализированных в эндокринологическое отделение ГБУЗ СО “ОДКБ № 1” г. Екатеринбурга. Критерием включения пациентов в исследование являлся возраст манифестации СД до 8 лет. Согласно дизайну исследования, первичное обследование детей и подростков общей группы включало в себя:

- сбор жалоб и анамнеза;
- клинический осмотр с оценкой физического развития, визуально-пальпаторная оценка ЩЖ по классификации ВОЗ (1994);
- лабораторные методы обследования: определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), ТТГ, АТ-ТПО;
- инструментальные методы диагностики: УЗИ ЩЖ.

В биохимической лаборатории МУ “Клинико-диагностический центр” определяли уровень ТТГ (0,2–4,0 мЕд/л) и АТ-ТПО (0–60 мЕд/л) в сыворотке крови (“Centaur XP”, Bayer Diagnostics, Германия). Уровень св. Т₄ (11–23 пмоль/л) определялся в случае ТТГ, выходящего за пределы референсных значений. УЗИ ЩЖ выполнялось на стационарном аппарате (“Esaote MyLab 70”, Италия) линейным датчиком 7,5–10 МГц.

Диагноз АИТ устанавливали при сочетании повышения уровня АТ-ТПО с типичной ультразвуковой картиной АИТ (снижение эхогенности или неоднородная структура за счет гипоехогенных очагов на фоне нормальной эхогенности).

Для оценки компенсации углеводного обмена всем пациентам со стажем СД более одного года определяли уровень HbA1c (“Bio-Rad”, США). У 24 из 132 обследованных детей и подростков уровень HbA1c не оценивался, так как диагноз был выявлен впервые. В качестве критериев компенсации СД у детей и подростков были использованы рекомендации Российского консенсуса по терапии сахарного диабета у детей и подростков, принятые в 2010 году [27].

Распределение пациентов на группы осуществлялось в зависимости от возраста и стажа СД. В соответствии с возрастом пациенты были разделены на две группы: дети до 9 лет – 74 (37 девочек, 37 мальчиков), подростки – 58 (28 девушек, 30 юношей). В соответствии со стажем СД пациенты также были разделены на 2 группы: до 5 лет (в том числе с впервые выявленным СД) – 85 (43 девочки, 42 мальчика) и более 5 лет – 47 (22 девочки, 25 мальчиков).

На втором этапе 32 пациента (11 мальчиков, 21 девочка) с исходно повышенным уровнем АТ-ТПО повторно были обследованы через 6–12 мес (Ме – 8 мес) с определением ТТГ и АТ-ТПО, также им было проведено УЗИ ЩЖ.

Все полученные результаты заносились в электронную базу данных Microsoft Excel, 2007. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Statistica 6.0. Для описания количественных признаков вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), квартили [25; 75], а также диапазон (Min–Max). Для сравнения двух независимых групп по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна–Уитни (U). Для статистического анализа различия групп по распределению качественных признаков использовался критерий хи-квадрат (χ^2). В процессе анализа достоверными считались данные при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика детей и подростков с СД

Из числа детей общей группы на первом этапе исследования распределение по полу было практически одинаковым: 51,2% – мальчики и 48,8% – девочки. Средний возраст обследованных детей и подростков составил $8,4 \pm 4,13$ лет, а возрастной интервал находился в пределах от 1,3 года до 16,9 лет (Ме – 7,7 лет [5,3; 11,8]).

Возраст манифестации СД находился в пределах от 0,7 до 7,5 лет (Ме – 3,9 лет [2,5; 6,0]). Средняя продолжительность СД составила $4,2 \pm 3,8$ года и находилась в пределах от 0 до 13,8 лет (Ме – 3,1 года [0,9; 7,0]). Средний показатель уровня HbA1c в об-

щей группе составил $9,47 \pm 2,0\%$. Среди всех обследованных детей и подростков медиана HbA1c составила 9,0%, причем у лиц, имеющих стаж СД более 5 лет, уровень HbA1c был достоверно выше (10,2% против 8,5%; $T = 982,5$; $p = 0,007$). Кроме того, у лиц старше 9 лет уровень HbA1c оказался также достоверно выше по сравнению с младшей возрастной группой (9,9% против 8,4%; $T = 883,5$; $p < 0,05$). Доля компенсированных больных, согласно Российским критериям, в общей группе составила 9,9%.

Распространенность заболеваний и нарушений функции ЩЖ

По результатам визуально-пальпаторной оценки ЩЖ диффузный зоб выявлен у 24 (15 девочек, 9 мальчиков) обследованных детей, что составило 18% от всей выборки. По результатам УЗИ ЩЖ диффузный зоб был установлен у 6 из 74 детей и у 10 из 58 подростков. Таким образом, распространенность диффузного зоба по результатам УЗИ среди подростков достоверно выше по сравнению с детьми (16,6% против 8%; $\chi^2 = 2,42$; $p = 0,03$).

Диагностически значимое повышение уровня АТ-ТПО (выше 100 мМЕ/л) было выявлено у 32 (21 девочка, 11 мальчиков) пациентов, что составило 24,2%. Аналогичные результаты были получены М. Kabelitz и соавт. в 2009 году [6], по данным которых распространенность повышенного уровня АТ-ТПО находится в пределах от 19,6 до 26% и увеличивается с возрастом и стажем СД. По результатам УЗИ, изменения, характерные для АИТ, выявлены у 15 (9 девочек, 6 мальчиков) из 32 пациентов с повышенным уровнем АТ-ТПО. Таким образом, АИТ был диагностирован у 15 (11,4%) из 132 обследованных детей и подростков: из них впервые установлен у 7 пациентов (5,3%), а у 8 (6,1%) – был диагностирован ранее. Сопоставимые результаты были получены в исследовании О. Kordonouri и соавт. [15], в котором распространенность АИТ среди детей с СД составила 13,4%. Однако А. Loviselli и соавт. [7] в своей работе установили более высокую распространенность АИТ – 29,4%, что можно объяснить различием критериев диагностики АИТ.

Основные результаты работы представлены в таблице. Распространенность изолированного повышения АТ-ТПО и АИТ была достоверно выше среди лиц женского пола (14% против 8,8%, $p = 0,01$; 18,8% против 7,3%, $p = 0,03$) и не зависела от возраста детей. Кроме того, среди пациентов со стажем СД более 5 лет частота АИТ оказалась достоверно выше по сравнению с группой со стажем менее 5 лет ($p = 0,03$). В то же время в группе антителонесителей достоверных различий в зависимости от стажа выявлено не было ($p = 0,09$).

Сравнительный анализ распространенности заболеваний и нарушений функции ЩЖ у детей с СД в зависимости от стажа и возраста

Состояние	Распространенность, %				Сравнение групп	
	Стаж СД		Возраст		Стаж СД	Возраст
	< 5 лет	> 5 лет	дети	подростки		
Повышенный уровень АТ-ТПО АИТ	16,4	6,4	13,5	12,1	$\chi^2 = 2,47$ $p = 0,09$	$\chi^2 = 0,06$ $p = 0,8$
Эутиреоз	5,1	19,1	5,4	18,9	$\chi^2 = 4,39$ $p = 0,03$	$\chi^2 = 5,94$ $p = 0,02$
СГ	3,4	—	2,7	—	—	—
Гипотиреоз	—	6,3	—	5,1	—	—
Гипотиреоз	3,5	14,9	2,7	13,7	$\chi^2 = 5,58$ $p = 0,02$	$\chi^2 = 5,71$ $p = 0,02$

Из 15 детей с АИТ двое (1,5%) находились в состоянии эутиреоза, 3 (2,3%) — субклинического гипотиреоза, 10 (7,6%) — явного гипотиреоза, причем 8 из них уже получали заместительную терапию (уровень ТТГ не находился в целевом диапазоне и колебался от 4,6 до 10,8 МЕ/л), а у 2 (1,5%) гипотиреоз в исходе АИТ был выявлен впервые по результатам скрининга. Распространенность явного гипотиреоза также оказалась выше у детей со стажем СД более 5 лет по сравнению с пациентами, имеющими меньший стаж (см. табл.). Кроме того, выявлены достоверные различия по частоте гипотиреоза в различных возрастных группах: у 8 (13,7%) из 58 подростков и у 2 (2,7%) из 74 детей ($p = 0,02$). В целом, как видно из таблицы, частота как субклинического, так и явного гипотиреоза оказалась выше в группах детей со стажем СД более 5 лет и у подростков.

На основании данных, полученных на первом этапе исследования, дети были разделены на следующие

группы: 1-я группа — без патологии ЩЖ ($n = 100$); 2-я группа — антителоносительство ($n = 17$); 3-я группа — АИТ без явных нарушений функции ЩЖ ($n = 5$); 4-я группа — АИТ с явным гипотиреозом ($n = 10$).

При сравнении этих групп по уровню HbA1c достоверные различия выявлены только между 1-й и 4-й группами (8,8% против 9,7%; $T = 230,5$; $p = 0,03$, см. рисунок), что может свидетельствовать об отрицательном влиянии гипотиреоза на компенсацию углеводного обмена. Не было установлено достоверных различий между группами в суточной дозе инсулина (ЕД/кг) и SDS роста.

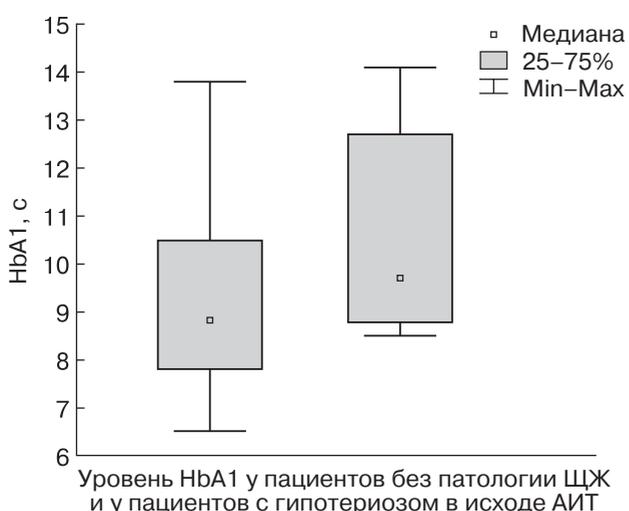
Результаты динамического наблюдения за детьми с АИТ и антителоносителями

Согласно данным литературы, посвященным распространенности АИТ среди детей и подростков с СД, частота АИТ напрямую зависит от стажа СД [3, 15–17]. Однако практически отсутствуют исследования, оценивающие естественное течение АИТ без нарушения функции, а также динамику патологического процесса в ЩЖ у детей с повышенным уровнем аутоантител к ЩЖ.

В процессе динамического наблюдения в сроки от 6 до 12 мес ($Me = 8$ мес) за 17 детьми с повышенным уровнем АТ-ТПО в 4 (23,5%) случаях развился АИТ без нарушения функции ЩЖ, в 6 случаях произошла нормализация уровня антител, а у 7 детей уровень антител остался повышенным. У 5 детей с АИТ в состоянии эутиреоза и СД, находившихся без лечения, функция ЩЖ в процессе наблюдения не изменилась.

Заключение

Распространенность явного гипотиреоза (7,6%) в исходе АИТ среди детей и подростков с СД 1-го типа оказалась выше популяционной, с достоверно более высокой распространенностью среди детей со стажем диабета более 5 лет и среди подростков.



Сравнительный анализ уровня HbA1c между группами детей без патологии ЩЖ и детей с явным гипотиреозом в исходе АИТ.

Вместе с тем именно в группе детей с гипотиреозом были выявлены более высокие средние значения гликированного гемоглобина по сравнению с детьми без патологии ЩЖ. Все это подтверждает обоснованность селективного скрининга с целью раннего выявления нарушений функции ЩЖ у детей и подростков с СД. По нашему мнению, наиболее целесообразно и экономически эффективно проводить скрининг не у всех детей с СД (согласно рекомендациям ISPAD, 2011), а именно в группах повышенного риска по развитию гипотиреоза: подростки и дети со стажем диабета более 5 лет, с периодичностью как минимум 1 раз в 2 года. Учитывая, что среди 5 детей с АИТ без нарушений функции ЩЖ и 17 антителеносителей за период наблюдения от 6 до 12 мес не зафиксировано ни одного случая развития явного гипотиреоза, считаем оправданным продолжать динамическое наблюдение в этих группах детей с контролем ТТГ 1 раз в год.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 456 с.
2. Kordonouri O., Klinghammer A., Lang E.B. et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*. 2002; 24: 1346–1350.
3. De Block C.E., De Leeuw I.H., Vertommen J.J. et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 126: 236–241.
4. Van den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L. et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *J. Med.* 2009; 67: 376–387.
5. Kota S.K., Meher L.K., Jammula S. et al. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab. Syndr.* 2012; 6: 70–76.
6. Kabelitz M., Liesenkotter K.P., Stach B. et al. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148 (3): 301–307.
7. Loviselli A., Velluzzi F., Mossa P. et al. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *J. Thyroid.* 2001; 11 (9): 849–857.
8. 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; 19 (7): 889–893.
9. 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; 85: 3798–3802.
10. Zois C., Stavrou I., Kalogera C. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *J. Thyroid.* 2003; 13 (5): 485–489.
11. Jaruratanasirikul S., Leethanaporn K., Khuntigij P. et al. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001; 14 (2): 177–184.
12. Radetti G., Gottardi E., Bona G. et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J. Pediatr.* 2006; 149 (6): 827–832.
13. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (7): 2983–2992.
14. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility. *Autoimmun. Rev.* 2003; 6 (2): 377–386.
15. Kordonouri O., Deiss D., Danne T. et al. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2002; 19 (6): 518–521.
16. Valerio G., Maiuri L., Troncone R. et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *J. Diabetologia.* 2002; 45 (12): 1719–1722.
17. Frohlich-Reiterer E.E., Hofer S., Kaspers S. et al. Screening frequency for celiac disease and autoimmune thyroiditis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – data from a German/Austrian multicentre survey. *Pediatr. Diabetes.* 2008; 9 (6): 546–553.
18. ISPAD Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents / ISPAD 2000 Consensus Guidelines.
19. Severinski S., Banac S., Severinski N.S. et al. Epidemiology and clinical characteristics of thyroid dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes. *Coll. Antropol.* 2009; 33 (1): 273–279.
20. Umpierrez G.E., Latif K.A., Murphy M.B. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2003; 26 (4): 1181–1185.
21. Hansen D., Bennedbaek F.N., Hoier-Madsen M. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2003; 148 (2): 245–251.
22. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K. et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *J. Diabetes Care.* 2005; 28 (1): 186–212.
23. Prazny M., Skrha J., Limanova Z. et al. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *J. Physiol Res.* 2005; 54 (1): 41–48.
24. Abdulmoein Al-Agha, Ali Ocheltree, Amr Hakeem. Thyroid dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. of Pediatric Sciences.* 2011; 93 (3): 1–5.
25. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R. et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2002; 19 (1): 70–73.
26. ISPAD Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents / ISPAD 2011 Consensus Guidelines.
27. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет. 2010; (спецвыпуск): 1–8.