

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ

Научная статья

Самошкина Е.С.<sup>1</sup>, Вельмакина Н.И.<sup>2,\*</sup><sup>1,2</sup> Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (vni270799[at]mail.ru)

**Аннотация**

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является актуальной проблемой в области детской эндокринологии, требующей должного внимания к данной теме в связи с широкой распространенностью и негативным влиянием на рост и развитие ребенка. Клинические проявления у большинства детей с аутоиммунным тиреоидитом отсутствуют в дебюте заболевания. Важность своевременной диагностики тиреоидита Хашимото, как одной из самых распространенных причин гипотиреоза, бесспорна.

В статье освещены вопросы особенностей течения тиреоидита Хашимото у детей в республике Мордовия. Проводился сравнительный анализ жалоб, данных анамнеза, результатов физикального обследования, ультразвуковых, гормональных исследований у детей в зависимости от пола.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, дети, подростки, щитовидная железа, гипотиреоз.

## CLINICAL SPECIFICS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CHILDREN

Research article

Samoshkina Y.S.<sup>1</sup>, Velmakina N.I.<sup>2,\*</sup><sup>1,2</sup> Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

\* Corresponding author (vni270799[at]mail.ru)

**Abstract**

Autoimmune thyroiditis (AIT) is an urgent problem in the field of paediatric endocrinology, requiring due attention to this topic because of its widespread prevalence and negative impact on child growth and development. Clinical manifestations in most children with autoimmune thyroiditis are absent in the debut of the disease. The importance of timely diagnosis of Hashimoto's thyroiditis, as one of the most common causes of hypothyroidism, is undeniable.

The article covers the specifics of the course of Hashimoto's thyroiditis in children in the Republic of Mordovia. A comparative analysis of complaints, anamnesis data, physical examination results, ultrasound, hormonal studies in children depending on gender was carried out.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, children, teenagers, thyroid, hypothyroidism.

**Введение**

Во всем мире распространенность аутоиммунных заболеваний демонстрирует отчетливую тенденцию к повышению. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одной из наиболее часто регистрируемых аутоиммунных эндокринопатий, развитие которой характеризуется постепенным началом, отсутствием, в большинстве случаев, клинических симптомов, специфических жалоб со стороны нарушения функции щитовидной железы. Тиреоидные гормоны играют важную роль в формировании физического, полового развития, когнитивных функций ребенка. Вследствие этого, актуальность вопроса о своевременной диагностике тиреоидита Хашимото, как одной из самых распространенных причин гипотиреоза, бесспорна.

Особенности течения АИТ в детском и подростковом возрасте обусловлены недавним дебютом заболевания, начальными стадиями иммунопатологического процесса и вследствие этого – минимальными изменениями структуры и функции щитовидной железы.

АИТ поражает 5% взрослого населения, в детской популяции встречается гораздо реже, и выявляется у 0,1-1,2% детей и подростков до 18 лет. Заболевание в два раза чаще встречается среди девочек, чем среди мальчиков [1].

Этиология АИТ представляет собой комбинацию генетической предрасположенности и многочисленных факторов окружающей среды, причем генетические нарушения являются основными, в 30% случаев заболевание носит семейный характер. Внешние факторы, такие как йодиды, инфекции, стресс и радиация, оказывают всего 20% влияния на возникновение заболевания [3].

Отмечается взаимосвязь тиреоидита Хашимото с другими аутоиммунными заболеваниями, самые распространенные из них – сахарный диабет 1 типа (СД1) и целиакия. Повышенный уровень антител к тиреоглобулину (атТГ), в отличие от повышенного уровня антител к тиреопероксидазе (атТПО), увеличивает риск развития дополнительного аутоиммунного заболевания в 2,32 раза. При этом, сочетание АИТ с СД 1 или целиакией не оказывает значительного влияния на тиреоидный статус пациентов. Однако у людей без дополнительных аутоиммунных заболеваний процент развития субклинического гипотиреоза составил 45%, когда при наличии сопутствующих заболеваний – 22% [12].

Механизм заболевания связан с развитием аутоиммунного процесса, включающего как клеточный иммунитет, так и продукцию аутоантител. Т-лимфоциты играют ключевую роль в патогенезе АИТ. Как в крови, так и в ткани щитовидной железы у больных с АИТ найдены субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов – Т-хелперы 1 типа, активирующие цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ и макрофаги, и Т-хелперы 2 типа, стимулирующие продукцию аутоантител, а также Т-хелперы 17 – которые играют ведущую роль в развитии хронического воспаления.

Стимулированные специфическими цитокинами В-лимфоциты вырабатывают атТГ и ат ТПО [4]. Аутоиммунный процесс повреждает как тироциты, так и эпителиальные клетки, что приводит к постепенному снижению выработки тиреоидных гормонов и развитию персистирующего воспаления.

Клинические проявления у большинства детей с АИТ отсутствуют в дебюте заболевания, так как дети находятся в эутиреоидном состоянии или имеет место субклинический гипотиреоз. Чаще всего выявляется зоб, без клинических признаков дисфункции щитовидной железы. [5]. При этом пальпаторно, ЩЖ чаще мягкой или эластичной консистенции, редко – плотная, бугристая, что больше характерно для АИТ у взрослых.

Диагностическими критериями АИТ у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков: увеличение объема щитовидной железы; наличие повышенного уровня антитиреоидных антител в высоких титрах; характерные ультразвуковые изменения структуры щитовидной железы [2].

Продолжает обсуждаться вопрос связи АИТ с раком щитовидной железы. У взрослых пациентов выявлена тесная связь между аутоиммунным тиреоидитом и папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) [6]. У детей в немногочисленных исследованиях частота развития ПРЩЖ составила от 2 до 11% [7].

В связи с недавними событиями, злободневным является вопрос влияния COVID-19 на развитие АИТ. Представленные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может провоцировать развитие аутоиммунного процесса в щитовидной железе или усугублять течение уже имеющегося заболевания в стадии ремиссии [8]. ЩЖ может быть поражена SARS CoV-2 либо напрямую (через вирусную инфекцию клеток-мишеней), либо косвенно (через аномальную иммунную регуляцию) [9].

Прогноз АИТ у детей зависит от исходного состояния функции щитовидной железы на момент установления диагноза. При эутиреоидном начале ХАИТ 57,1% пациентов остаются в состоянии эутиреоза через 5 лет с момента манифестации, в 30,6% случаев развивается субклинический гипотиреоз и в 12,3% – развернутый гипотиреоз [10]. При наличии субклинического гипотиреоза в момент установления диагноза ХАИТ через 5 лет у 30,5% пациентов развился манифестный гипотиреоз. Однако отдаленный прогноз этой когорты пациентов не был однозначно неблагоприятным: у 40,6% спонтанно нормализовались уровни ТТГ и Т4 к концу периода наблюдения [11].

Цель исследования – изучить особенности аутоиммунного тиреоидита у детей в Республике Мордовия в зависимости от пола.

### **Методы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов с диагнозом аутоиммунный тиреоидит, наблюдающихся в лечебных учреждениях Республики Мордовия. Исследуемая группа составила 213 человек. Из них мальчиков – 39 (18%), девочек – 174 (82%). Средний возраст мальчиков и девочек статистически не отличался и составил  $13,33 \pm 2,84$  и  $13,39 \pm 2,85$  лет соответственно ( $p=0,6$ ).

Всем детям проводилось комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, лабораторные исследования с определением уровня ТТГ и тиреоидных гормонов, ат к ТГ и ат к ТПО. Для оценки состояния щитовидной железы использовали УЗИ с проведением доплерографии на аппарате. С учетом разницы в объемах щитовидной железы у детей разного возраста использовали определение соотношения объема органа пациента и значение 97 перцентиля нормального объема для данного возраста и пола. Полученные данные обработаны с использованием пакета программ Statistica 100 (StatSoft, Inc.). При проведении статистического анализа использованы критерий Манна-Уитни-Уилкоксона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### **Результаты исследования и обсуждение**

Большинство пациентов были направлены к детскому эндокринологу после проведения диспансеризации (82% девочек и 74% мальчиков), жалобы были выявлены у 43% девочек и 35% мальчиков. Чаще они носили неспецифический характер. В группе девочек преобладали жалобы на эмоциональную лабильность (41%) и жалобы астенического характера (повышенная утомляемость, слабость, головные боли после занятий в школе) – 31%, повышение веса (6,9%), выпадение волос (8,6%) и нарушение менструального цикла (1,7%). У мальчиков наблюдались жалобы на утомляемость, слабость (42,8%), снижение аппетита (14,2%), эмоциональную лабильность (14,2%), повышение веса (7,1%).

В большинстве случаев наследственность по аутоиммунной патологии не была отягощена (85% девочек и 89% мальчиков). Отягощенная наследственность по заболеваниям щитовидной железы выявлено у 10,5 % девочек и 11% мальчиков, в большинстве случаев (88% у девочек, 75% у мальчиков) у родственниц по линии матери регистрировался аутоиммунный тиреоидит, в остальных случаях – узловой зоб.

Показатели физического развития достоверно не отличались у мальчиков и девочек SD роста девочек и мальчиков составили  $0,6 \pm 1,01$  и  $0,8 \pm 1,02$  соответственно ( $p=0,52$ ), SD веса  $0,34 \pm 1,2$  и  $0,69 \pm 1,3$  соответственно ( $p=0,12$ ); SD ИМТ  $0,22 \pm 1,32$  и  $0,53 \pm 1,4$  соответственно ( $p=0,2$ ).

Все дети были в удовлетворительном состоянии. Изменений кожных покровов не было выявлено ни у одного ребенка. У 10,3% девочек и 12,8% мальчиков отмечалось увеличение подкожно-жировой клетчатки. Глазные симптомы были отрицательными у всех мальчиков, у 2-х девочек отмечался легкий экзофтальм и положительный симптом Еллинека.

При оценке степени полового развития выявлено, что у большинства детей (64,9% девочек и 53,8% мальчиков) – степень полового развития по Таннеру – 4. Признаки пубертата отсутствовали у 22,9% девочек и 10,3% мальчиков. В группе девочек количество детей дошкольного возраста составило 7%, в группе мальчиков – 8%.

При пальпации щитовидной железы в большинстве случаев отмечалось увеличение щитовидной железы 1 степени (74,7% у девочек, в 79,5% у мальчиков). Пальпаторно у 53,5% девочек щитовидная железа эластичной консистенции, у 39% – уплотнена, у 18,4% – диффузно неоднородная. У мальчиков выявлена такая же тенденция: эластичная консистенция у 41%, щитовидная железа уплотнена у 30,7% и диффузно неоднородная – 20,5%.

У большинства детей лимфатические узлы были в норме. Незначительное увеличение (от 1 до 2 см) подчелюстных лимфоузлов наблюдалось у 33,9% девочек и 35,8% мальчиков. Шейная группа лимфатических узлов

пальпировалась у 1,14% девочек и 2,5% мальчиков у большинства детей (99% девочек и 97% мальчиков) размеры были от 0,5 до 0,7 см.

Изменений сердечно-сосудистой системы выявлено не было. Средняя частота ЧСС составила  $79 \pm 12,1$  в минуту у девочек и  $83 \pm 11,5$  в минуту у мальчиков, средние значения САД и ДАД у девочек составили  $118,8 \pm 19$  мм.рт.ст. и  $78,1 \pm 11,4$  мм.рт.ст. соответственно.

У мальчиков средние значения САД и ДАД достоверно не отличались от показателей девочек ( $p=0,8$  и  $p=0,7$  соответственно) и составили: САД  $113,0 \pm 12,6$  мм.рт.ст. и ДАД  $74,4 \pm 8,4$  мм.рт.ст. У 2 девочек и 1 мальчика выявлены значения систолического давления соответствующие 95 перцентили для данного пола и уровня физического развития.

У мальчиков наблюдалось незначительное повышение средних значений ТТГ  $5,7 \pm 0,98$  мЕд/л против  $4,44 \pm 0,46$  мЕд/л у девочек ( $p=0,7$ ). В группе мальчиков у 24% пациентов значения ТТГ соответствовали субклиническому гипотиреозу (5-10 мкМЕ/мл), среди девочек подобные показатели были зарегистрированы у 19,1% обследованных. Значения ТТГ выше 10 мкМЕ/мл в группе мальчиков выявлены в 18,2% случаев, тогда как в группе девочек всего 8,9% случаев. Средние значения уровня свободного тироксина в группе девочек составил  $13,4 \pm 5,8$  пмоль/л и  $13,9 \pm 5,9$  пмоль/л в группе мальчиков. У 13,6% мальчиков значения Т4св были ниже 10 пмоль/л, что соответствует гипотиреозу. У девочек снижение уровня Т4 зарегистрировано в 17,2% случаев.

Средние значения уровня антител к ТПО превышали верхнюю границу нормы более, чем в 10 раз и были выше у мальчиков  $499,5 \pm 131,2$  МЕ/мл по сравнению с девочками  $411,9 \pm 32,4$  МЕ/мл ( $p=0,21$ ). Уровень антител к тиреоглобулину также превышал норму в 10 раз, причем более высокие значения выявлены у девочек  $276,4 \pm 27,3$  МЕ/мл по сравнению с мальчиками  $133,9 \pm 25,69$  МЕ/мл. В группе девочек уровень антител к ТПО коррелировал со степенью увеличения объема щитовидной железы по УЗИ и уровнем ТТГ ( $r=0,21$  и  $r=0,27$  соответственно), у мальчиков связи между уровнем антител и степенью увеличения объема щитовидной железы обнаружено не было.

Средний объем щитовидной железы не отличался в группе девочек и мальчиков и составил  $13,6 \pm 7,8$  мл и  $15,6 \pm 10,1$  мл соответственно ( $p=0,18$ ). Увеличение объема щитовидной железы выше 97 перцентиле выявлено у 39% девочек и 56% мальчиков.

При анализе изменения структуры щитовидной железы по УЗИ у большинства детей выявлена диффузная неоднородность структуры, причем в группе мальчиков это было преобладающим изменением – 94,8%, тогда как у девочек диффузная неоднородность отмечалась в 75,7% случаев, у 23,4% пациенток – гипозоногенные включения различных размеров от 3 до 5 включений с максимальным диаметром до 6 мм. В большинстве случаев (в 63,8% в группе девочек и в 58,6% среди мальчиков) регистрировалась смешанная экзогенность, у остальных детей экзогенность щитовидной железы была снижена.

Очаговые образования щитовидной железы в виде гипозоногенных включений до 7 мм в диаметре выявлялись у 12,6% девочек и 17,9% мальчиков. У 6% девочек и 2,6% мальчиков выявлены гипозоногенные включения, не превышающие 3 мм в диаметре, с точечными гиперэхогенными участками не более 1 мм. В половине случаев как среди девочек, так и среди мальчиков отмечалось повышение васкуляризации структуры щитовидной железы.

Заместительная терапия препаратами левотироксина была инициирована у 35,8% мальчиков, у двоих из них (14%) – доза превышала 100 мкг, в группе девочек 29,8% получали гормональную терапию, у 8 из них (15%) доза превышала 100 мкг в сутки. Всем детям назначены препараты калия йодида.

### **Выводы**

1. Аутоиммунный тиреоидит чаще развивается у девочек пубертатного возраста, удельный вес наличия отягощенной наследственности по заболеваниям щитовидной железы не отличается у девочек и мальчиков и составляет 10%;
2. Аутоиммунный тиреоидит у детей чаще всего манифестирует без выраженных клинических проявлений, имеющиеся жалобы неспецифичны. Ведущим клиническим признаком является увеличение размеров щитовидной железы, у трети детей сопровождающийся уплотнением и диффузной неоднородностью ее структуры;
3. Нарушения функции щитовидной железы в виде субклинического и явного гипотиреоза и более высокие уровни антител к ТПО чаще регистрируются у мальчиков, так же как и увеличение объема щитовидной железы по УЗИ;
4. Нарушения структуры щитовидной железы по УЗИ выявляются у всех пациентов с АИТ с преобладанием диффузной неоднородности структуры.

### **Заключение**

В последние десятилетия аутоиммунный тиреоидит имеет тенденцию к увеличению во всех возрастных группах, в том числе и у детей. Развивающийся в исходе заболевания гипотиреоз может привести к нарушению темпов физического и полового развития, снижению когнитивных способностей, изменению иммунной системы. Трудности своевременной диагностики связаны с отсутствием патогномичных клинических проявлений, в большинстве случаев единственным симптомом является увеличение щитовидной железы. Таким образом, скрининговые осмотры детей пре- и пубертатного периода являются необходимыми для раннего выявления АИТ и проведения (при необходимости) коррекции гормональных изменений.

### **Конфликт интересов**

Не указан.

### **Рецензия**

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

### **Conflict of Interest**

None declared.

### **Review**

International Research Journal Reviewers Community

## Список литературы / References

1. Дедов И.И. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. — Москва: Литтера, 2020. — 496 с.
2. Касаткина Э.П. Клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у детей / Э.П. Касаткина, И.И. Мартынова, В.А. Петеркова [и др.] // Клиническая тиреология. — 2003. — Т. 1. — № 1. — С. 26-27.
3. Tomer Y. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function / Y. Tomer, T.F. Davies // *Endocr. Rev.* — 2003. — № 24. — P. 694-717. — DOI: 10.1210/er.2002-0030.
4. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis / A.P. Weetman // *Endocrinol Invest.* — 2021. — № 44. — P. 883-890. — DOI: 10.1007/s40618-020-01477-1.
5. Brown R.S. Autoimmune thyroiditis in childhood / R.S. Brown // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* — 2013. — № 5 (Suppl. 1). — P. 45-49. — DOI: 10.4274/Jcrpe.855.
6. Boi F. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: review focused on cytological studies / F. Boi, F. Pani, S. Mariotti // *Eur Thyroid J.* — 2017. — № 6. — P. 178-186. — DOI: 10.1159/000468928.
7. Sur M.L. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis – a review of the literature between 2000 and 2020 / M.L. Sur, R. Gaga, C. Lazăr [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* — 2020. — Vol. 33. — № 12. — P. 1511-1517. — DOI: 10.1515/jpem-2020-0383.
8. Garg M.K. Affiliations Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care Indian / M.K Garg, M. Gopalakrishnan, P. Yadav [et al.] // *J Endocrinol Metab.* — 2020. — № 24(5). — P. 381-386. — DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_440\_20.
9. Scappaticcio L. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* — 2021. — № 22(4). — P. 803-815. — DOI: 10.1007/s11154-020-09615-z.
10. Aversa T. Five year prospective evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's Thyroiditis presenting with either Euthyroidism or subclinical hypothyroidism / T. Aversa, A. Corrias, M. Salerno [et al.] // *Thyroid.* — 2016. — № 26. — P. 1450-1456.
11. Radetti G. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children / G. Radetti, E. Gottardi, G. Bona [et al.] // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P. 827-832.
12. Gencan G. Autoimmune diseases accompanying Hashimoto thyroiditis in pediatric patients / G. Gencan, B.Ç. Acar // *Clinical and Experimental Thyroidology.* — 2022. — Vol. 18. — № 1. — P. 15-20. — DOI: 10.14341/ket12720.

## Список литературы на английском языке / References in English

1. Dedov I.I. Spravochnik detskogo jendokrinologa [Handbook of paediatric endocrinologists] / I.I. Dedov, V.A. Peterkova. — Moscow: Littera, 2020. — 496 p. [in Russian]
2. Kasatkina Je.P. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj Associacii jendokrinologov po diagnostike i lecheniju autoimunnogo tireoidita u detej [Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in children] / Je.P. Kasatkina, M.I. Martynova, V.A. Peterkova [et al.] // *Klinicheskaja tireoidologija [Clinical thyroidology].* — 2003. — Vol. 1. — № 1. — P. 26-27. [in Russian]
3. Tomer Y. Searching for the Autoimmune Thyroid Disease Susceptibility Genes: From Gene Mapping to Gene Function / Y. Tomer, T.F. Davies // *Endocr. Rev.* — 2003. — № 24. — P. 694-717. — DOI: 10.1210/er.2002-0030.
4. Weetman A.P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis / A.P. Weetman // *Endocrinol Invest.* — 2021. — № 44. — P. 883-890. — DOI: 10.1007/s40618-020-01477-1.
5. Brown R.S. Autoimmune thyroiditis in childhood / R.S. Brown // *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* — 2013. — № 5 (Suppl. 1). — P. 45-49. — DOI: 10.4274/Jcrpe.855.
6. Boi F. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: review focused on cytological studies / F. Boi, F. Pani, S. Mariotti // *Eur Thyroid J.* — 2017. — № 6. — P. 178-186. — DOI: 10.1159/000468928.
7. Sur M.L. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis – a review of the literature between 2000 and 2020 / M.L. Sur, R. Gaga, C. Lazăr [et al.] // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* — 2020. — Vol. 33. — № 12. — P. 1511-1517. — DOI: 10.1515/jpem-2020-0383.
8. Garg M.K. Affiliations Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care Indian / M.K Garg, M. Gopalakrishnan, P. Yadav [et al.] // *J Endocrinol Metab.* — 2020. — № 24(5). — P. 381-386. — DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_440\_20.
9. Scappaticcio L. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* — 2021. — № 22(4). — P. 803-815. — DOI: 10.1007/s11154-020-09615-z.
10. Aversa T. Five year prospective evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's Thyroiditis presenting with either Euthyroidism or subclinical hypothyroidism / T. Aversa, A. Corrias, M. Salerno [et al.] // *Thyroid.* — 2016. — № 26. — P. 1450-1456.
11. Radetti G. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children / G. Radetti, E. Gottardi, G. Bona [et al.] // *J. Pediatr.* — 2006. — № 149. — P. 827-832.
12. Gencan G. Autoimmune diseases accompanying Hashimoto thyroiditis in pediatric patients / G. Gencan, B.Ç. Acar // *Clinical and Experimental Thyroidology.* — 2022. — Vol. 18. — № 1. — P. 15-20. — DOI: 10.14341/ket12720.