

В.И. Струков, Ю.В. Булавкин, А.Н. Лавров, Л.В. Курашвили, С.А. Столярова

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей»,
МУЗ «Пензенская центральная районная больница», г. Пенза, РФ

Представлены результаты обследования 169 детей и подростков в возрасте от 8 до 16 лет, проживающих в зоне предполагаемого экологического риска. Изменения гуморального иммунитета на доклиническом этапе характеризовались подавлением синтеза IgA в прямой зависимости от близости к месту уничтожения химоружия. Такая же зависимость выявлена в диагностических титрах аутоантител IgG к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Полученные данные свидетельствуют о течении адаптационно-приспособительных реакций с возможным развитием дисфункции щитовидной железы аутоиммунного генеза у этих детей и подростков.

Ключевые слова: дети, подростки, нарушения иммунного статуса, экологический риск, аутоиммунная патология щитовидной железы.

Results of examination of 169 children and adolescents-residents of region with potential environmental risk are presented. Changes of humoral immunity were characterized by depressed IgA synthesis, and grade of depression had positive correlation with distance from place of chemical weapons utilization. The same correlation was detected in diagnostic titers of auto-IgG antibodies to thyreoglobulin and thyreoperoxidase. These data characterize adaptive reactions in examined children and adolescents with possible development of thyroid gland autoimmune pathology.

Key words: children, adolescents, immune state disorders, environmental risk, thyroid gland autoimmune pathology.

Известно, что на здоровье детей оказывают негативное влияния неблагоприятные факторы внешней среды. Их воздействие усугубляется при снижении уровня профилактической работы и это приводит к росту заболеваемости населения, особенно детей и подростков [1]. На многих территориях планеты, в том

числе и России, имеются районы, населенные пункты, характеризующиеся неблагоприятной экологической обстановкой [2]. В связи с этим и проводимой в стране диспансеризацией детского населения, направленной на прогнозирование здоровья подростков, важна оценка состояния иммунной системы у детей.

Контактная информация:

Струков Виллорий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ и СР РФ

Адрес: 440060 г. Пенза, ул. Стасова, 8А

Тел.: (8412) 43-58-97, E-mail: viller37@sura.ru

Статья поступила 17.03.11, принята к печати 28.06.12.

Целью работы явилась оценка доклинических маркеров аутоиммунных нарушений щитовидной железы у детей и подростков Пензенского района Пензенской области, проживающих в зоне экологического риска.

В исследование включили 169 детей и подростков в возрасте от 8 до 16 лет, проживающих и обучающихся в школах 3 населенных пунктов Пензенского района Пензенской области, условно обозначенных А, В, С. В зависимости от места проживания и удаленности от мест хранения и уничтожения химического оружия все дети были распределены на 3 сравниваемые группы по возрасту и полу. Названия группы получили соответственно обозначению населенных пунктов: А, В, С. Населенные пункты перечислены в порядке удаления от мест уничтожения химического оружия. Наиболее дальний населенный пункт А, и дети, проживающие там, были отнесены в контрольную группу. Дети более близких населенных пунктов В и С составили группы сравнения. При изучении показателей в зависимости от пола детей 3 групп делили на 2 подгруппы: девочки (всего 88 детей, средний возраст 11,5 лет) и мальчики (всего 81 детей, средний возраст 12,5 лет).

Обследование детей проводили согласно протоколу ВОЗ [3]. Антропометрические исследования включали измерение роста и массы тела, психометрию по таблицам Шульте–Горбова [4]. Кровь для исследования забирали утром натощак. Гуморальный иммунитет оценивали по уровню IgG, IgA, IgM в сыворотке крови иммунотурбодиметрическим методом, пользуясь наборами реактивов фирмы «Диакон-Diasys» (Германия).

Маркеры аутоиммунных нарушений в щитовидной железе оценивали по наличию специфических аутоантител к тиреоглобулину (анти-ТГ) и к тиреопероксидазе (анти-ТПО) класса IgG методом ИФА с использованием тест-системы фирмы «Labodia S.A., Yens».

Статистическую обработку осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 5.1.

Одним из объективных критериев роли иммунной системы в устранении потенциально вредных для гомеостаза экзо- и эндогенных (аутоиммунных) ток-

сических метаболитов, отклонений в гомеостазе являются изменения в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и уровень аутоантител IgG к ТГ и ТПО [5–7]. В таблице представлена сравнительная характеристика гуморального иммунитета по основным классам сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, аутоантител анти-ТГ и анти-ТПО у детей и подростков в зависимости от степени экологического риска и пола. Из таблицы видно, что абсолютно у всех детей, проживающих в населенных пунктах А, В и С, средние величины ($M \pm m$) сывороточных иммуноглобулинов колебались в пределах верхних и нижних референтных значений нормы. Однако отмечено, что по мере приближения к местам уничтожения химического оружия происходило снижение IgA к нижним границам нормы и, наоборот, по мере удаления их значения смещались к верхним границам нормы.

Содержание IgG в сыворотке крови у девочек контрольной группы А соответствовало средним значениям IgG девочек групп В и С. У мальчиков этих групп при сравнении с результатами контрольной группы также достоверной разницы в содержании IgG в сыворотке крови не выявлено (см. таблицу).

При сравнении результатов исследования IgM в сыворотке крови детей групп В и С с контрольной группой были получены неоднозначные значения. Достоверно увеличивалось содержание IgM у мальчиков групп В ($p < 0,01$) и С ($p < 0,01$) и снижалось у девочек группы В ($p < 0,01$).

Анализ содержания в крови IgA показал, что по мере приближения проживания детей к местам уничтожения химического оружия, не зависимо от половой принадлежности, происходило их снижение к нижним границам нормы. Наиболее значимыми изменения оказались у детей, проживающих в группе С ($p < 0,01$). Снижение IgA отмечалось у девочек в 1,67 ($p < 0,01$), у мальчиков – в 1,65 раза ($p < 0,01$) относительно содержания IgA детей контрольной группы (см. таблицу). Таким образом, установлены изменения в иммунном статусе за счет снижения в сыворотке крови

Таблица

Сравнительная оценка содержания сывороточных иммуноглобулинов и специфических тканевых аутоантител у детей, проживающих в зоне экологического риска

Показатели	Пределы колебаний нормы	Группы наблюдения					
		контрольная группа		группа В		группа С	
		девочки (n=18)	мальчики (n=8)	девочки (n=30)	мальчики (n=31)	девочки (n=41)	мальчики (n=41)
IgA, г/л	0,9–4,5	2,3±0,22	1,93±0,1	1,87±0,022**	1,69±0,1*	1,37±0,12*	1,17±0,1*
IgG, г/л	8–17	12,43±1,04	13,13±0,8	12,78±0,21	12,27±0,68	12,44±1	12,02±0,68
IgM, г/л	мальчики 0,5–3,2 девочки 0,6–3,7	2,26±0,21	1,59±0,2	1,78±0,21**	1,99±0,2**	2,2±0,21	2,26±0,2**
Анти-ТГ, МЕ/мл	до 100	11,69±1,43	16,37±2,78	68,39±3,5**	58,88±3,8*	48,01±2**	34,38±1,6*
Анти-ТПО, МЕ/мл	до 30	9,94±1,16	12,63±1,93	24,05±2,0**	30,21±2,2*	64,2±0,9***	17,92±0,6

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по отношению к контролю.

IgA в ближайшем (С) и промежуточном (В) населенных пунктах.

Наиболее важными критериями доклинических нарушений от экзогенной и эндогенной интоксикации, на взгляд ряда авторов [8, 9], являются рост в сыворотке крови специфических тканевых антител к ТГ, ТПО и рецепторам к тиреотропному гормону. По данным некоторых авторов [10], разрушение специализированных клеток (тироцитов) под действием экзогенных и эндогенных факторов ведет к поступлению в кровь аутоантигенов (аутоАГ) и по принципу обратной связи сопровождается ростом в крови аутоантител. Согласно литературным данным [11, 12], рост аутоантител бывает раньше, чем появляются клинические признаки основного заболевания.

Сравнивая результаты исследования специфических аутоантител к ТГ (анти-ТГ IgG) в сыворотке крови девочек групп В и С с контрольной группой девочек (А), установлено повышение в 4,1 раза ($p < 0,01$) показателя анти-ТГ IgG в группе С и в 5,8 раза ($p < 0,01$) в группе В. У мальчиков группы С анти-ТГ IgG был выше в 2,1 раза ($p < 0,01$), в группе В – в 3,59 раза ($p < 0,01$) (см. таблицу).

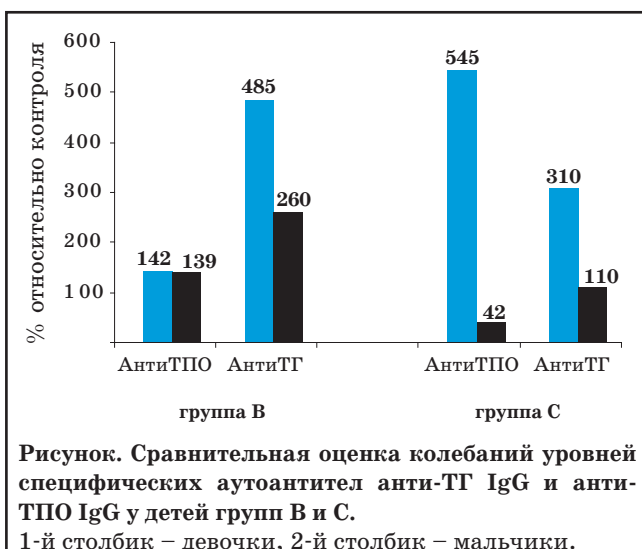
Уровень анти-ТПО IgG у девочек был выше в группе С в 6,4 раза ($p < 0,01$), в группе В – в 2,4 раза ($p < 0,01$) относительно девочек контрольной группы. У мальчиков группы С величина анти-ТПО IgG была выше в 1,4 раза ($p < 0,01$), в группе В – выше в 2,39 раза ($p < 0,01$) относительно мальчиков контрольной группы.

Из данных таблицы и рисунка видно, что по мере приближения к месту хранения и уничтожения химического оружия изменений количества анти-ТГ IgG и анти-ТПО IgG было больше как у мальчиков, так и у обследованных девочек.

Анализ полученных данных по абсолютному содержанию в сыворотке крови аутоантител анти-ТГ IgG и анти-ТПО IgG у детей показал следующее. Отклонения от нормы в контрольной группе по анти-ТПО IgG не установлены, аутоантитела анти-ТГ IgG были повышены только у одной девочки из 18 ($6 \pm 6\%$), антитела к ТПО (анти-ТПО IgG) в группе В были выше нормы у одной девочки из 30 ($3 \pm 3\%$) и у 4 мальчиков из 31 ($13 \pm 6\%$). В группе С анти-ТГ IgG повышены у 3 девочек ($7 \pm 3\%$) и анти-ТПО IgG увеличены у 6 детей ($14 \pm 6\%$, у 5 девочек и у одного мальчика $p < 0,05$).

В генезе аутоиммунных нарушений остается много нерешенных вопросов [13–15], главный из которых сводится к следующему: где локализуется первичный дефект? Иными словами, является ли орган, против которого направлена иммунная атака, исходно интактным, или в нем возникают какие-то первичные нарушения, которые придают его клеткам свойства «чужеродных» и вызывают нормальную реакцию иммунной системы [16].

В литературе описаны нарушения при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы в системе молекулярной регуляции межклеточных взаимодействий. Для аутоиммунного тиреоидита (АИТ) свойственны нарушения передачи сигналов регуляторными субстанциями за счет блокирования их эндоцитоза, а при диффузном токсическом зобе уровень эндоцитоза не снижа-



ется, но отмечается выраженный дисбаланс биосинтеза тиреотропного гормона, фактора некроза опухоли α , ИЛ6, макроглобулинов. Определение ауто-АТ позволяют выявить маркерные изменения в организме обследуемого задолго до клинической манифестации патологии [5]. Пластичность адаптивных и компенсаторных реакций у детей способна пролонгировать латентный период развития тиреоидной патологии и сместить ее выявление на более поздний возраст [17].

Таким образом, повышение содержания в сыворотке крови аутоантител анти-ТГ IgG и анти-ТПО IgG у обследованных детей групп В и С относительно показателей контрольной группы свидетельствует об активации адаптационно-приспособительных механизмов и развитии дисфункции щитовидной железы аутоиммунного генеза. Количество аутоантител анти-ТПО IgG у детей группы В было повышено и у девочек, и у мальчиков относительно результатов контрольной группы, у детей группы С более высокие титры анти-ТПО IgG были выявлены у девочек. Показатели аутоантител анти-ТГ IgG в группах В и С менялись однонаправленно относительно значений аутоантител анти-ТГ IgG детей контрольной группы. Подобные отклонения в иммунном статусе характеризуются рассогласованием в функциях и взаимосвязях различных звеньев антигенно-структурного гомеостаза на уровне щитовидной железы, особенно в группе девочек.

Сравнительная оценка результатов обследования детей групп В и С относительно контрольной группы показала подавление выработки IgA и увеличение содержания IgM, а также значительное повышение количества аутоантител анти-ТПО IgG только у девочек группы С, а аутоантитела анти-ТГ IgG были увеличены у детей обеих групп (В и С). Увеличение содержания IgM подтверждает возможность развития аутоиммунного процесса в самой щитовидной железе на доклиническом этапе у девочек группы С.

Выводы

1. Установлены особенности изменений гуморального иммунитета у детей, проживающих в зоне

предполагаемого риска, обусловленные подавлением синтеза IgA.

2. Специфические антитиреоидные аутоантитела (анти-ТГ IgG и анти-ТПО IgG) могут быть использованы

в практическом здравоохранении в качестве доклинических маркеров аутоиммунных нарушений с возможным риском манифестации аутоиммунной патологии щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучма В.Р. Проблема мониторинга состояния здоровья детского населения в связи с факторами окружающей среды. Гиг. и сан. 1993; 11: 4–7.
2. Панкратов В. М., Мишанин С.И. Обследование мест прошлого уничтожения химического оружия на территории Пензенской области. М.: ЗАО Агентство Ракурс, 1999.
3. Казначеев К.С. Механизмы развития цитокиндукцированного апоптоза. Гематол и трансфузиол. 1999; 1:40–43.
4. Удут В.В., Попов О.С., Бородулина Е.В. и др. Влияние тиреоидного статуса на адаптационные резервы организма. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2001; 3: 70–73.
5. Зорина Н.А., Маклакова Т.П., Аппельганс Т.В. и др. Изучение уровней гормонов, цитокинов и макроглобулинов в крови у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Тер. архив. 2008; 11: 61–63.
6. Болотская Л.А., Маркова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреоидитом. Иммунология. 2002; 3: 175–177.
7. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. 3-е изд. С. Петербург: Питер, 2006: 368.
8. Champion BR, Cooke A, Rayner DC. Thyroid autoimmunity. Curr. Opin. Immunol. 1992; 6: 770–780.
9. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008.
10. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии. Вестн. РАМН. 2010; 8: 3–6.
11. Богатырева З.И., Цагурия К.Г., Исаева М.А. и др. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Тер. архив. 2008; 4: 85–89.
12. Аранов Н.А., Полетаев А.Б. О перспективах развития новой концепции профилактической медицины. Главный врач. 2007; 6: 72–76.
13. Мельниченко Г.А. Аутоиммунный тиреоидит: клинические рекомендации Российской Ассоциации эндокринологов. 2-й Всерос. тиреоидологический конгресс «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2002: 5–18.
14. Fisfalen ME, DeGroot LJ. Molecular Endocrinology. Basic Concepts and Clinical Correlation. Ed. B.D. Weintraub. New York, 1995: 319–370.
15. Volpe RI. Diseases of the Thyroid. Ed. L.E. Braverman. Totowa, 1997: 125–154.
16. Бурса Т.Р. Эндокринная офтальмопатия. Пробл. эндокринологии. 1998; 54: 47–54.
17. Коваленко В.Л., Пастернак И.А., Кулаев И.А., Пастернак А.Е. Морфологические особенности щитовидной железы у детского населения, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Вестн. РАМН. 2010; 6: 30–34.

РЕФЕРАТЫ

ТРАНЗИТОРНАЯ ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ: ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ

Цель: определить частоту среднетяжелой и тяжелой транзиторной гипокальциемии новорожденных и дать характеристику больных детей, описать исходы заболевания и ведение подобных больных.

Проведен обзор медицинских карт всех доношенных новорожденных <31 дня жизни, которые находились в Детском Медицинском Центре Далласа в 2001–2009 гг. в связи с гипокальциемией (ионизированный кальций <1 ммоль/л (4 мг/дл)).

77 детей удовлетворяли критериям отбора. Средний (интерквартильный) возраст на момент поступления составил 3 (2–4) дня. Большинство пациентов были мальчиками (71,8%) и латиноамериканцами (62,8%). У новорожденных была преимущественно тяжелая гипокальциемия и гипофосфатемия. 75% детей имели гипомагниемия, а уровень паратгормона у большинства был пониженным или нормальным несоответственно уровню кальция. Уровень 25-гидроксивитамина D у всех 42 детей, кому

он определялся, был $\leq 62,4$ нмоль/л (25 нг/мл). Все дети ответили на кратковременную терапию одним или несколькими из следующих препаратов: кальцитриол, низкофосфатные смеси, магнийсодержащие добавки. Нейровизуализирующие исследования не изменили тактики ведения ни у кого из больных.

Умеренная или тяжелая неонатальная гипокальциемия с ранним началом наиболее часто встречалась у латиноамериканцев и мальчиков, она часто была симптомом сопутствующей недостаточности витамина D или дефицита магния и легко купировалась после непродолжительного лечения. Новорожденные, у которых имели место судороги установленной гипокальциемической природы, не нуждались в нейровизуализирующих исследованиях.

Thomas TC, Smith JM, White PC, Adhikari S. Pediatrics. 2012; 129 (6): 1461–1467.