

УДК: 616.379-008.064:616.441-002]-07-053.2

© Мацынина М.А., 2012

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВЕРОЯТНОГО РАЗВИТИЯ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**Мацынина М.А.***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Среди эндокринной патологии детского возраста ведущее место по частоте регистрации занимает сахарный диабет 1 типа (СД1) [1, 2, 5]. Установлено, что у детей с СД1 вовлечение других эндокринных желез встречается в 2 – 3 раза чаще, чем в общей популяции [3, 4, 6]. Первое место по частоте среди сопутствующих диабету эндокринных заболеваний занимает патология щитовидной железы, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ) [1, 2, 5, 6]. В этом свете чрезвычайно важное значение приобретают сведения, касающиеся изучения характера иммунопатологического синдрома с определением значимости отдельных субпопуляций лимфоцитов, процессов апоптоза, а также антителообразования, что позволит существенно улучшить диагностику вероятного развития АИТ у детей с СД1.

Цель работы: повышение эффективности диагностики вероятного развития аутоиммунного тиреоидита у детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа на основании изучения субпопуляций лимфоцитов, процессов апоптоза и антителообразования.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования обследовано 127 пациентов, находившихся в эндокринологическом отделении областной детской клинической больницы г.Донецка. I группу составили 81 детей с изолированным течением сахарного диабета 1 типа. Во II группу вошли 46 больных с изолированным течением аутоиммунного тиреоидита. Для определения среднего значения лабораторных, в т.ч. иммунологических показателей, сформирована контрольная группа из 30 практически здоровых сверстников. Обследованные дети репрезентативны по полу и возрасту.

Учитывая ведущую роль нарушенных процессов клеточного иммунитета в патогенезе аутоиммунных эндокринопатий, изучены субпопуляции лимфоцитов периферической крови. Показатели экспрессии моноклеарами крови молекул CD3, CD4, CD8, CD20, CD95 определяли в реакции прямой иммунофлюоресценции. Для определения концентрации антител (к глутаматдекарбоксилазе (GAD), к инсулину (IAA) и к клеткам островков Лангерганса (ICA), к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), к тиреоглобулину (АТ-ТГ) в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ. Тест на наличие антител считался положительным при уровне антител, превышающем референтные значения. Референтные значения антител к глутаматдекарбоксилазе соответ-

ствовали 0 – 1 Ед/мл, к инсулину: 0 – 10 Ед/мл, к клеткам островков Лангерганса: 0 – 1, к тиреопероксидазе: 0 – 30 Ед/мл и к тиреоглобулину: 0 – 100 Ед/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы «STATISTICAforWindows» в соответствии с типом данных и численностью исследуемой группы. Для попарного сравнения средних значений в двух независимых группах использовали U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Для сравнения структуры групп в процентах использовали ф критерий Фишера (угловое преобразование Фишера).

Результаты и их обсуждение. Выяснилось, что среднее значение относительного количества лимфоцитов при СД1 ($31,22 \pm 7,11\%$) и АИТ ($30,9 \pm 6,18\%$) не имело статистически существенных отличий от соответствующего показателя детей контрольной группы ($34,0 \pm 0,3\%$; $p \geq 0,05$). При исследовании субпопуляций лимфоцитов выявлено достоверное снижение общего числа Т-лимфоцитов CD3+: в группе детей с СД1 ($42,3 \pm 1,3\%$) и с АИТ ($42,1 \pm 1,4\%$) при $46,7 \pm 1,3\%$ в группе здоровых детей. Наряду с этим, обнаружена тенденция к повышению Т-хелперов CD4+ в I ($21,1 \pm 1,2\%$) и во II ($22,3 \pm 1,8\%$) группах, при показателе у детей контрольной группы $20,3 \pm 4,5\%$ ($p > 0,05$). Содержание цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ имело тенденцию к снижению при СД1 ($10,7 \pm 0,9\%$) по сравнению с показателем контрольной группы ($12,5 \pm 0,7\%$; $p > 0,05$). При изолированном течении АИТ содержание CD8+ ($12,9 \pm 0,9\%$) не имело статистически существенных отличий ($p > 0,05$). Установленные изменения соотношения субпопуляций лимфоцитов привели к статистически существенному повышению ИРИ у детей с СД1 ($1,9 \pm 0,3$) по сравнению с соответствующим показателем детей контрольной группы ($1,6 \pm 0,4$), в то время как при АИТ показатель ($1,7 \pm 0,3$) не имел достоверных отличий.

При исследовании В-клеточного звена иммунитета установлено нарастание содержания CD20+ у детей с СД1 ($9,5 \pm 0,5\%$) и АИТ ($7,7 \pm 0,9\%$) по сравнению с соответствующим показателем детей группы контроля ($5,5 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$).

В обеих группах отмечен факт активации запрограммированной гибели клетки по данным увеличения содержания «предготовленных» к апоптозу лимфоцитов. В частности, установлено достоверное увеличение CD95+ в группе обследованных детей с СД1 ($13,3 \pm$

1,3%) и с АИТ ($15,5 \pm 1,4\%$) по сравнению с показателем детей контрольной группы ($10,5 \pm 1,6\%$; $p < 0,05$).

Полученные отклонения в I и во II группах свидетельствуют об угнетении Т-системы иммунитета (снижение общих и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышении Т-хелперов) и параллельном повышении содержания В-лимфоцитов, которые активно вырабатывают аутоантитела с последовательной активизацией гуморальных механизмов повреждения как поджелудочной так и щитовидной желез. В подобных случаях активацию процессов апоптоза можно расценивать как один из патогенетических механизмов аутоиммунного поражения эндокринных желез.

Изучение процессов антителообразования показало, что антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) были обнаружены у 47 из 81 детей с сахарным СД1 (58,0%) и у 4 из 46 пациентов с АИТ (8,7%). Антитела к инсулину (IAA) определялись у 45 из 81 обследованных I группы (55,5%) и у 4 из 46 II группы (8,7%). Антитела к клеткам островков Лангерганса (ICA) выявлены у 43 из 81 больных с диабетом (53,1%) и не обнаружены при АИТ. В тоже время антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) определены у 21 из 81 обследованных при СД1 (25,9%) и во всех 46 случаях при АИТ (100%). Что касается определения антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), то они зарегистрированы в 19,7% случаев СД1 (16 из 81) и у 2/3 (29) пациентов с АИТ (63,0%). Полученные результаты, исключая показатель содержания ICA у детей II группы, статистически существенно отличались от полученных при исследовании соответствующих АТ у 30 здоровых детей контрольной группы ($p < 0,001$).

Естественный научно-практический интерес представляло рассмотрение частоты встречаемости изучаемых антител в зависимости от длительности течения СД1. С этой целью все пациенты I группы распределены на 3 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 30 детей с течением СД1 до 1 года, что соответствовало 37,1%. Во 2-ю подгруппу вошли 33 обследованных с продолжительностью диабета от 1 до 5 лет, что составило 40,7%. В 3-й подгруппе находилось 18 больных с течением заболевания более 5 лет (22,2%).

Среди детей с длительностью диабета до 1 года с наибольшей частотой встречались АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD), которые зарегистрированы у 23 из 30 обследованных, что составило 76,7%. Примерно с такой же частотой встречались АТ к клеткам островков Лангерганса (73,3% - у 22 из 30) и АТ к инсулину (55,5% - у 20 из 30). Одинаково часто, в 7,4% случаев (у 6 из 81) выявлены антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и к тиреоглобулину (АТ-ТГ). При длительности диабета от 1 до 5 лет у больных несколько преобладали антитела к инсулину (57,6% - у 19 из 33), в то время

как частота регистрации GAD и ICA оказалась одинаковой и составила 55,5%, соответственно (у 17 из 33 пациентов). АТ-ТПО выявлены у 9 из 81 обследованных, составив 11,1%. В 7,4% случаев (у 6 из 81) обнаружены АТ-ТГ. Наконец, в случаях продолжительности СД1 более 5 лет отмечена отчетливая тенденция к снижению частоты встречаемости практически всех изучаемых АТ: GAD - до 38,9%, IAA - до 33,3% и ICA - до 16,7%. При этом АТ-ТПО выявлены у 6 из 81 обследованных (7,4%), а АТ-ТГ - у 5 из 81 детей (6,1%).

Таким образом, при изолированном течении сахарного диабета I типа с наибольшей частотой, причем не зависимо от длительности течения заболевания, регистрируются преимущественно GAD. В этой связи, с целью выяснения прогностической значимости тиреоидных антител предпринято раздельное рассмотрение частоты их регистрации в группах как с менее (GAD- (отр.) пациенты), так и более (GAD+ (пол.) пациенты) высокими референтными значениями уровня антител к глутаматдекарбоксилазе.

Для решения данной задачи дети с СД1 разделены на 2 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 47 больных (58,0%) с GAD-положительными референтными значениями, во 2 подгруппу вошли 34 обследованных (42,0%) с GAD-отрицательными референтными значениями.

Как показало исследование, тиреоидные АТ (АТ-ТПО и АТ-ТГ) отчетливо преобладали среди GAD+ (21 из 47 детей, что составило 44,7%) над GAD- пациентами (8 из 34 детей, что составило 23,5%). Что касается антител к тиреопероксидазе, то они преобладали у GAD+ пациентов с сахарным диабетом I типа (34,0%; 16 из 47) по сравнению с GAD- пациентами (14,7%; 5 из 34). Одновременно антитела к тиреоглобулину встречались в 25,5% случаев у GAD+ пациентов (у 12 из 47) и в 11,8% случаев - GAD- пациентов (у 4 из 34).

Суммируя изложенное следует констатировать, что АТ к структурам и тканям щитовидной железы встречались в 1,9 раза чаще у GAD+ больных, т.е. с высокими референтными значениями антител к глутаматдекарбоксилазе, по сравнению с GAD-пациентами. В тоже время по частоте встречаемости, преобладали АТ-ТПО, которые обнаруживались в 2,3 раза чаще у GAD+ пациентов, а АТ-ТГ - в 2,1 раза.

Таким образом, у детей с СД1, независимо от длительности течения заболевания, преобладают антитела к глутаматдекарбоксилазе, которые можно расценивать как наиболее специфичный маркер аутоагрессии, направленной против ткани поджелудочной железы. Важно и то, что при изолированном течении сахарного диабета I типа, преимущественно у GAD+ пациентов, закономерно обнаруживаются антитела к ткани щитовидной железы, среди которых независимо от длительности течения за-

болеванія преобладають антитела к тиреопероксидазе.

Выводы. О вероятном развитии аутоиммунного тиреоидита у детей с сахарным диабетом 1 типа свидетельствуют: во-первых, угнетение Т-клеточного звена иммунитета в виде снижения CD3+, CD8+ и повышения CD4+c

параллельным повышением содержания В-лимфоцитов (CD20+); во-вторых, активация процессов апоптоза по данным увеличения экспрессии CD95+, и, наконец, обнаружение антител к тиреопероксидазе у детей с высокими референтными значениями антител к глутаматдекарбоксилазе.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Большова О.В.** Цукровий діабет у дітей: епідеміологія, інсулінотерапія, ускладнення / О. В. Большова, О. Я. Самсон, Д. І. Дерев'яноко [та ін.] // *Международ. эндокринол. журн.* – 2005. – № 1. – С. 27-33.
2. **Будрейко Е.А.** тиреопатії у дітей і підлітків, великих цукровим діабетом, обоснование підходів к їх ліченню / Е. А. Будрейко // *Соврем. педіатрія.* – 2004. – № 4(5). – С. 118-120.
3. **Кравчун Н.А.** Современный взгляд на сочетанную аутоиммунную патологию / Н. А. Кравчун, И. В. Чернявская // *Проблемы эндокрин. патологии.* – 2008. – № 1. – С. 84-91.
4. **Мартинова М.И.** Осложнения сахарного диабета у детей и подростков: современная концепция патогенеза, функциональной диагностики и терапии / М. И. Мартинова, Л. Ф. Марченко, А. В. Картелищев [и др.] // *Педиатрия.* – 2003. – № 5. – С. 90-95.
5. **Kordonouri O.** Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes / O. Kordonouri, D. Deiss, T. Danne[etal.] // *Diabet. med.* – 2002. – Vol. 19, № 6. – P. 518-521.
6. **Radaiden A. R.** Thyroid function and thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes mellitus / A. R. Radaiden // *Saudi Med. J.* – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 352-355.

Мацынина М.А. Критерии диагностики вероятного развития аутоиммунного тиреоидита у детей с сахарным диабетом 1 типа // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 5. – С. 113-115.

В статті представлені діагностичні критерії вероятного розвитку аутоиммунного тиреоидита у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Показано, що угнетення Т-клеточного звена иммунитета (сниження содержания общих и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение экспрессии Т-хелперов) на фоне увеличения общих В-лимфоцитов, активация процессов апоптоза (повышение содержания CD95+) и обнаружение антител к тиреопероксидазе при высоких референтных значениях антител к глутаматдекарбоксилазе у детей с сахарным диабетом 1 типа свидетельствует о вероятном вовлечении в аутоиммунный процесс щитовидной железы.

Ключевые слова. Сахарный диабет 1 тип, аутоиммунный тиреоидит, иммунологический статус, антилообразование, дети.

Мацініна М.О. Критерії діагностики ймовірного розвитку аутоімунного тиреоїдиту у дітей з цукровим діабетом 1 типу // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 5. – С. 113-115.

В статті наведені діагностичні критерії ймовірного розвитку аутоімунного тиреоїдиту у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Показано, що пригнічення Т-клітинної ланки імунітету (зниження вмісту загальних та цитотоксичних Т-лімфоцитів, підвищення експресії Т-хелперів) на фоні збільшення загальних В-лімфоцитів, активація процесів апоптоза (підвищення вмісту CD95+) та виявлення антитіл до тиреопероксидази при високих референтних значеннях антитіл до глутаматдекарбоксилази у дітей з цукровим діабетом 1 типу свідчить о ймовірному залученні в аутоімунний процес щитовидної залози.

Ключові слова. Сахарний діабет 1 тип, аутоімунний тиреоїдит, імунний статус, антитілоутворення.

Matsynina M.A. Diagnostic criteria of possible progress of autoimmune thyroitidis at children with diabetes mellitus type 1 // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 5. – С. 113-115.

Diabetes mellitus type 1 takes leading position according to registration frequency among endocrine pathology of children age. It is specified that involvement of other endocrine glands at children with diabetes mellitus type 1 is 2 – 3 times frequent, than in common population. The most frequent endocrine disease concurrent to diabetes mellitus is thyroid pathology, especially autoimmune thyroitidis. At this point information about studying immunopathology syndrome with identification of significance separate lymphocytes subpopulation, process of apoptosis and antibodies formation has extremely important meaning; it allows to improve diagnostic of possible progress of autoimmune thyroitidis at children with diabetes mellitus type I.

Key words. Diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroitidis, immune status, antibodies formation.

Надійшла 11.09.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.М.Колчін