

© М. М. Смирнова,
Н. Д. Савенкова,
Л. В. Тыртова,
О. П. Гурина

ГБОУ ВПО СПбГПМА
Минздравсоцразвития России

Резюме. Представлена частота развития аутоиммунного тиреоидита при гормоночувствительном нефротическом синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите у детей. Выявлена высокая частота развития аутоиммунного тиреоидита при вирусассоциированном гломерулонефрите и вторичном гломерулонефрите при системных васкулитах.

Ключевые слова: гломерулонефрит; нефротический синдром; аутоиммунный тиреоидит; герпес-вирусы; вирусассоциированный гломерулонефрит.

ЧАСТОТА АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

ВВЕДЕНИЕ

Исследование тиреоидного статуса при нефротическом синдроме (НС), первичном и вторичном гломерулонефрите (ГН) является общей клинической проблемой педиатрической нефрологии и эндокринологии.

В исследовании, проведенном Я. И. Иллеком (1996), показано повышение титра антител к тиреоглобулину при различных вариантах гломерулонефрита у детей [2].

При аутоиммунном тиреоидите (АИТ) могут развиваться различные формы гломерулонефрита, наиболее частый вариант — мембранозная нефропатия с НС [10, 18]. Так же описаны случаи развития у пациентов с АИТ мембранозно-пролиферативного ГН с НС [6, 8]. М. Nishiki (1999) сообщил о пациенте с аутоиммунным тиреоидитом и IgA-нефропатией, у которого впоследствии развился гормоночувствительный НС и саркоидоз [16].

Приводятся сообщения о сочетании АИТ с нефротическим синдромом с минимальными изменениями у взрослых [11, 17], особенностью данных случаев является наличие также другого аутоиммунного заболевания — инсулинозависимого сахарного диабета или саркоидоза. Описаны клинические случаи одновременного или последовательного развития АИТ и гормоночувствительного НС у детей [4, 23]. D. B. Kuzmanovska et. al. (2001) сообщили о мальчике с нефротическим синдромом с минимальными изменениями, у которого в последующем развился АИТ и витилиго [12].

В основе данных ассоциаций могут лежать различные иммунные механизмы. Во-первых, иммунокомплексный процесс. В почках могут откладываться или образовываться *in situ* иммунные комплексы, содержащие антитела к антигенам щитовидной железы. Данные иммунные комплексы выявлены в почечном биоптате у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и мембранозной нефропатией [9, 19, 20], болезнью Грейвса и мембранозной нефропатией [21]. Так же возможны такие иммунные механизмы, как распространение антигенной детерминанты (эпитопа) и полиреактивность патогенных аутоантител. Распространение антигенной детерминанты может быть в пределах одной молекулы, например тиреоглобулина, или среди различных молекул, возможно включая антигены, которые экспрессируются в гломерулах. Распространение эпитопа продемонстрировано при Хейман-нефрите [20]. В основе ассоциаций иммунных заболеваний может лежать Т-клеточная дисфункция. Известно, что центральную роль в патогенезе гормоночувствительного НС играет дисфункция Т-лимфоцитов [3, 7], так же как и при АИТ [1]. V. Tasic (2009) предполагает, что в основе сочетания гормоночувствительного НС и АИТ лежит дисфункция в Т-клеточном звене иммунитета [23].

Опубликованы результаты исследований о повышенной частоте аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при системных заболеваниях соединительной ткани [13, 22, 28]. J. J. Scott (2005) описал клинический случай возникновения аутоиммунного тиреоидита у девочки с СКВ и люпус-нефритом [22], J. J. Masor (1994) сочетание тиреоидита Хашимото и гранулематоза Вегенера [15]. I. Lazurova et al. (2009)

УДК: 616.441-002]-053.2

в группе пациентов с СКВ и ревматоидным артритом выявили аутоиммунный тиреоидит в 24 % [13].

В отечественной литературе отсутствуют сведения о результатах сравнительной оценки функции щитовидной железы у детей с гормоночувствительным НС, первичным и вторичным гломерулонефритом, о частоте аутоиммунного тиреоидита при ассоциированных ГН (герпес 1, 2, 4, 5 типов).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту развития аутоиммунного тиреоидита у детей с вирусассоциированным гломерулонефритом, первичным гломерулонефритом без вирусной ассоциации, гормоночувствительным нефротическим синдромом и вторичным гломерулонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 111 пациентов с гормоночувствительным НС (45), первичным (53) и вторичным (13) гломерулонефритом. Методом твердофазного ИФА выполнено определение уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), Т3 общего и свободного, Т4 общего и свободного, антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ), проведено УЗИ щитовидной железы.

Ассоциация ГН с герпес-вирусной инфекцией (1, 2, 4, 5 типов), подтверждена на основании обнаружения в почечном биоптате вирусного антигена методом иммуногистохимии с использованием моноклональных антител, иммуносерологического, молекулярно-биологического методов.

Диагноз аутоиммунного тиреоидита ставился на основании повышения уровня антител к тиреопероксидазе и/или тиреоглобулину, характерных изменений ткани щитовидной железы по результатам УЗИ [1]. Транзиторными аутоиммунными нарушениями щитовидной железы считали изолированное повышение титра АТ к ТПО или АТ к ТГ до 2 раз выше нормы с нормализацией при динамическом обследовании в сочетании с неизменной эхоструктурой щитовидной железы.

В исследование включено 45 детей и подростков с гормоночувствительным НС в возрасте от одного года до 18 лет, средний возраст $9,4 \pm 4,0$ лет. Среди больных отмечено преобладание мальчиков, соотношение 1,8:1. Средний возраст детей к началу заболевания составил $4,6 \pm 3,3$ лет. При оценке наследственного анамнезаотягощенная наследственность по заболеваниям почек выявлена у 2 детей, по эндокринной патологии у 4, в том числе по патологии щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз) у 3.

Дебют НС у 45 пациентов характеризовался полным клинико-лабораторным симптомокомплексом НС в 100 % и сохранной функцией почек, гормоночувствительностью, отсутствием артериальной гипертензии, гематурии.

У 5 из 45 пациентов (11,1 %) с гормоночувствительным НС диагностирован аутоиммунный тиреоидит. Из них в стадии ремиссии на фоне поддерживающей глюкокортикоидной терапии 2 девочки и 2 мальчика пубертатного возраста с рецидивирующим течением НС с развитием гормонозависимости и токсичности (экзогенный синдром гиперкортицизма). У 1 пациента АИТ диагностирован в анамнезе в периоде стойкой ремиссии в пубертатном периоде, при контрольном обследовании через 5 лет показатели функции щитовидной железы соответствовали норме.

У одного пациента пубертатного возраста с рецидивирующим течением НС выявлены изменения ультрасонографической структуры щитовидной железы при отсутствии АТ к ТПО и ТГ. Структурные изменения в ткани щитовидной железы могли быть следствием либо йоддефицита, либо проявлением ранних аутоиммунных серонегативных нарушений.

С первичным ГН обследовано 53 пациента в возрасте от 1,5 до 18 лет, средний возраст $12,4 \pm 4,4$ лет. При распределении пациентов по полу установлено равное соотношение мальчиков и девочек (1:1). Возраст к моменту дебюта составил от 0,5 лет до 16 лет ($8,9 \pm 4,8$ лет), давность заболевания ГН на момент обследования от 3 мес до 16 лет.

Из сопутствующей почечной патологии следует отметить наличие почечных кист у 4 детей, агенезию почки у 1, пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 1, двусторонний нефрокальциноз у 1. Отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям почек выявлен у 6 детей, по эндокринной патологии у 7, в том числе по заболеваниям щитовидной железы у 3.

У 53 пациентов установлены клинические варианты первичного ГН: с НС у 9; НС с гематурией и/или АГ у 19; с гематурией и/или протеинурией у 19; с гематурией и/или протеинурией и АГ у 6. По результатам прижизненной биопсии почки у 36 детей диагностированы следующие морфологические варианты: мезангиопролиферативный ГН у 17 (в том числе IgA-нефропатия у 6), мембранозно-пролиферативный у 8, мембранозный ГН у 2, фокально-сегментарный гломерулосклероз у 9. Ассоциация ГН с герпес-вирусной инфекцией (1, 2, 4, 5 типов), установлена в 18 случаях (33,9 %).

Из 53 детей с первичным ГН аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 10 (18,9 %): у 5 из 18 детей с вирусассоциированным ГН (27,8 %), у 5 из 35 детей с ГН без ассоциации с вирусной инфекцией (14,3 %). В 2 случаях отмечен исход АИТ

в гипотиреоз, назначена заместительная терапия L-тироксином. В 2 случаях АИТ диагностирован у детей с ГН и почечными кистами.

Из 10 пациентов с АИТ в 5 случаях установлены следующие морфологические варианты ГН: мезангиопролиферативный ГН (2), мембранозно-пролиферативный ГН (1), мембранозный ГН (1), ГН с ФСГС (1). Из 10 пациентов аутоиммунный тиреоидит диагностирован до дебюта ГН у 1, одновременно с ГН у 3 и в течение заболевания ГН у 6.

Транзиторные аутоиммунные нарушения выявлены у 4 из 53 пациентов (7,5 %), из них у 2 из 18 с вирусассоциированным ГН (11,1 %), 2 из 35 при ГН без ассоциации с вирусной инфекцией (5,7 %).

В 2 случаях выявлены изменения ультразвукографической структуры щитовидной железы при отсутствии АТ к ТПО и ТГ, что может быть следствием йоддефицита или ранних аутоиммунных серонегативных нарушений.

С вторичным ГН при системных васкулитах обследовано 13 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет, средний возраст $14,9 \pm 2,4$ лет. При распределении пациентов по полу установлено преобладание девочек (4:1). Возраст пациентов к началу заболевания составлял от 5 лет до 15,5 лет, в среднем $13,0 \pm 3,2$ лет. Длительность заболевания к моменту обследования составила от 3 месяцев до 7,5 лет. Отягощенная наследственность по заболеваниям почек выявлена у 2 детей, по эндокринной патологии у 1.

Из 13 пациентов диагностирован ГН при системной красной волчанке (СКВ) у 3, при ANCA-ассоциированном васкулите у 4, пурпуре Шенляйна-Геноха у 2, не уточненном васкулите у 4. Биопсия почки выполнена 8 пациентам.

У 6 из 13 пациентов с вторичным ГН выявлено развитие аутоиммунного тиреоидита с эутиреозом, из них 2 с СКВ, 1 с пурпурой Шенляйна-Геноха, 1 с ANCA-ассоциированным васкулитом, 2 с не уточненным васкулитом. Из 6 пациентов с АИТ у 4 выявлена герпес-вирусная инфекция (1, 2, 4, 5 тип): у 2 с СКВ (4, 5 тип), у 1 с ANCA-ассоциированным васкулитом (5 тип), у 1 с пурпурой Шенляйна-Геноха (1, 2 тип).

Таким образом, аутоиммунный тиреоидит диагностирован при гормоночувствительном НС у 5 из 45 детей (11,1 %), при первичном ГН у 10 из 53 (18,9 %), из них при вирусассоциированном ГН у 5 из 18 (27,8 %), при ГН без ассоциации с вирусной у 5 из 35 (14,3 %), при вторичном ГН при системных васкулитах у 6 из 13 (46,2 %). Данные представлены на рисунке 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили частоту АИТ при гормоночувствительном нефротическом синдроме, первичном и вторичном гломерулонефрите у 11 детей.

Нами выявлена высокая частота АИТ у пациентов с вирусассоциированным гломерулонефритом. Обсуждать полученные результаты затруднительно, так как результатов аналогичных исследований в литературе не опубликовано.

В нашем исследовании у 5 из 45 детей с гормоночувствительным НС диагностирован АИТ, развившийся после дебюта НС. Панее Aleixandre Blanquer F. et al. (2004), Tasic V. et al. (2009), Kuzmanovska D. B. et al. (2001) также опубликовали сообщения о сочетании гормоночувствительного нефротического синдрома и АИТ у детей [4, 23, 12].

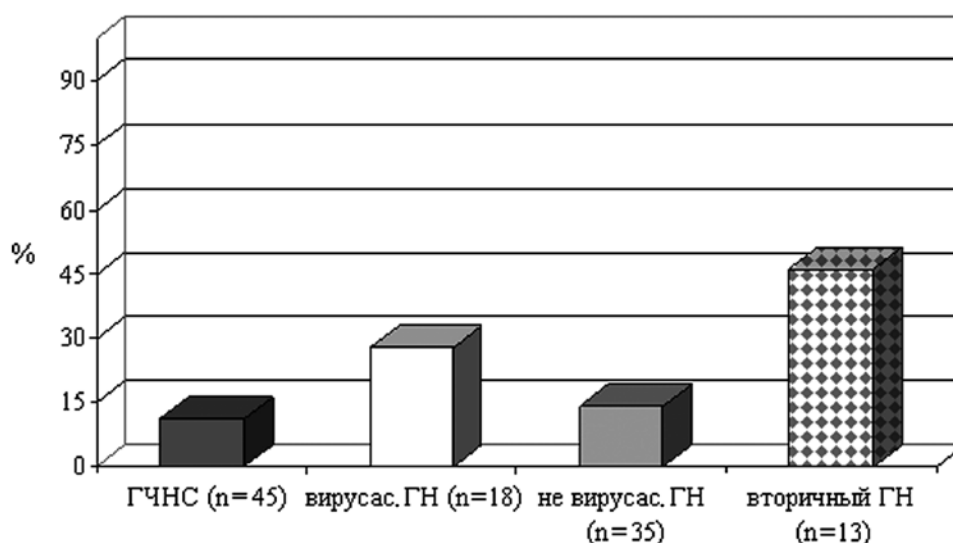


Рис. 1. Частота аутоиммунного тиреоидита у пациентов с гормоночувствительным НС, вирусассоциированным и без вирусной ассоциации первичным ГН, вторичным ГН

В нашем исследовании выявлено сочетание АИТ с различными морфологическими вариантами ГН: мезангиопролиферативным (2), мембранозно-пролиферативным (1), мембранозным (1), ФСГС (1). J. M. Pena Porta J. et al. (2008), O. Dizdar et al. (2004), S. Gurkan et al. (2007), M. Nishiki (1999) также описали ассоциацию гломерулонефрита и АИТ у детей и взрослых [18, 6, 8, 16].

Нами получена высокая частота развития АИТ при вторичных гломерулонефритах при системных васкулитах, что согласуется с данными литературы (Scott J. J., Raghupathy P., 2005; Lazúrová I. Et al., 2009; Antonelli A., Fallahi P et al., 2010) [22, 13, 5]. J. J Scott (2005) описал клинический случай возникновения аутоиммунного тиреоидита у девочки с СКВ и люпус-нефритом [22]. В нашем исследовании у 6 из 13 пациентов диагностирован АИТ, в том числе у 2 девочек с СКВ и люпус-нефритом.

ВЫВОДЫ

Сравнительное исследование свидетельствует о более высокой частоте развития аутоиммунного тиреоидита у пациентов с вирусассоциированным (герпес 1, 2, 4, 5 типов) ГН и вторичным ГН при системных васкулитах в отличие от пациентов с гормоночувствительным нефротическим синдромом, первичным гломерулонефритом без вирусной ассоциации ($p < 0,05$).

В связи с высоким риском развития аутоиммунного тиреоидита у детей с вирусассоциированным (герпес 1, 2, 4, 5 типов) и вторичным гломерулонефритом рекомендовано определять антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе, проводить ультразвуковое исследование щитовидной железы с целью ранней диагностики АИТ и проведения дифференцированной терапии.

Рекомендовано совместное педиатром-нефрологом и эндокринологом ведение больных с гормоночувствительным нефротическим синдромом, первичным и вторичным гломерулонефритом, имеющих нарушение тиреоидного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
- Иллек Я. И., Зайцева Г. А., Тарасова Е. Ю. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей // Урология и нефрология. — 1996. — № 1. — С. 12–15.
- Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. / Под ред. А. В. Папаян, Н. Д. Савенковой. — СПб.: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. — 600 с.
- Aleixandre Blanquer F., Navarro Navarro C., Velasco Garcia R., Jover Cerda J. Simultaneous corticosteroid-sensitive nephrotic syndrome and Hashimoto's thyroiditis // An Pediatr (Barc). — 2004. — Vol. 61, N 2. — P. 191–192.
- Antonelli A., Fallahi P., Mosca M. et al. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus // Metabolism. — 2010. — Vol. 59, N 6. — P. 896–900.
- Dizdar O., Kahraman S., Genctoy G. et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis // Nephrol Dial Transplant. — 2004. — Vol. 19, N 4. — P. 988–989.
- Grimbert P., Audard V., Remy P., Lang P., Sahali D. Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome // Nephrol Dial Transplant. — 2009. — Vol. 18. — P. 245–248.
- Gurkan S., Dikman S., Saland M. J. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis // Pediatr Nephrol. — 2009. — Vol. 24, N 1. — P. 193–197.
- Iglesias P., Di Ez J. Thyroid dysfunction and kidney disease // Eur. J. Endocrinol. — 2009. — Vol. 160. — P. 503–515.
- Illies F., Wingen A. M., Bald M., Hoyer P. F. Autoimmune thyroiditis in association with membranous nephropathy // J. Pediatr Endocrinol Metab. — 2004. — Vol. 17, N 1. — P. 99–104.
- Kagiyama S., Tsuruta H., Tominaga M. et al. Minimal-change nephrotic syndrome and acute renal failure in a patient with aged onset insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis // Am. J. Nephrol. — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 369–372.
- Kuzmanovska D. B., Shahpazova E. M., Kocova M. J. et al. Autoimmune thyroiditis and vitiligo in a child with minimal change nephrotic syndrome // Pediatr Nephrol. — 2001. — Vol. 16, N 12. — P. 1137–1138.
- Lazúrová I., Benhatchi K., Rovenský J. et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis // Ann. N-Y Acad. Sci. — 2009. — Vol. 1173. — P. 211–216.
- Mahjoub S., Ben Dhia N., Achour A. et al. Primary hypothyroidism and glomerular involvement // Ann Endocrinol (Paris). — 1991. — Vol. 52, N 4. — P. 289–292.
- Masor J. J., Gal A. A., LiVolsi V. A. Case report: Hashimoto's thyroiditis associated with Wegener's granulomatosis // Am. J. Med. Sci. — 1994. — Vol. 308, N 2. — P. 112–114.
- Nishiki M., Murakami Y., Yamane Y., Kato Y. Steroid-sensitive nephrotic syndrome, sarcoidosis and thyroiditis — a new syndrome? // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14, N 8. — P. 2008–2010.
- Nishimoto A., Tomiyoshi Y., Sakemi T. et al. Simultaneous occurrence of minimal change glomerular disease, sar-

- coidosis and Hashimoto's thyroiditis // *Am. J. Nephrol.* — 2000. — Vol. 20, N 5. — P. 425–428.
18. *Pena Porta J. M., Gonzalez Igual J., de Vera Floristan C. V.* Autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, and nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy // *Nefrologia.* — 2008. — Vol 28, N 5. — P. 572–573.
 19. *Ronco P., Debiec H.* Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders // *Pediatr Nephrol.* — 2009. — Vol 24, N 1. — P. 3–8.
 20. *Ronco P., Debiec H.* Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men // *Seminars in immunopathology.* — 2007. — Vol. 29, N 4. — P. 445–458
 21. *Shima Y., Nakanishi K., Togawa H. et al.* Membranous nephropathy associated with thyroid-peroxidase antigen // *Pediatr Nephrol.* — 2009. — T. 24, N 3. — P. 605–608.
 22. *Scott J. J., Raghupathy P.* Presence of Thyroid Antibodies in a Child with Systemic Lupus Erythematosus // *Indian Pediatr.* — 2005. — Vol. 42, N 2. — P. 191–193.
 23. *Tasic V., Angjeleska M., Ristoska-Bojkovska N. et al.* Auto-immune thyroiditis in a child with steroid-dependent nephrotic syndrome // *Eur. J. Pediatr.* — 2009. — Vol. 168, N 2. — P. 229–231.

FREQUENCY OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN CHILDREN WITH DIFFERENT VARIANTS OF GLOMERULONEPHRITIS

Smirnova M. M., Savenkova N. D., Tyrtova L. V., Gurina O. P.

◆ **Resume.** We present the incidence of autoimmune thyroiditis with steroidsensitiv nephrotic syndrome, primary and secondary glomerulonephritis in children. We reveal the high incidence of autoimmune thyroiditis at virusassociated glomerulonephritis and secondary glomerulonephritis at systemic vasculitis.

◆ **Key words:** autoimmune thyroiditis; glomerulonephritis; nephrotic syndrome; herpes viruses; virusassociated glomerulonephritis.

◆ Информация об авторах

Смирнова Мария Михайловна — ассистент кафедры факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: smirnoffmary@mail.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Тыртова Людмила Викторовна — д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, заведующая эндокринологическим отделением Клиники.

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: dr-tyrtova @yandex.ru.

Гурина Ольга Петровна — к. м. н., с. н. с., научный руководитель лаборатории патологии иммунного надзора научно-исследовательского центра. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Smirnova Maria Mihailovna — Assistant of the department of faculty pediatric.

SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: smirnoffmary@mail.ru.

Savenkova Nadezda Dmitrievna — MD, professor, head of the department of faculty pediatric. SPbGPMA of Health Ministry of Russia. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia.

2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: savenkova@NS12254.spb.edu.

Tyrtova Lyudmila Viktorovna — MD., professor, head of the Department of polyclinic pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy of Health Ministry of Russia. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: dr-tyrtova @yandex.ru.

Gurina Olga Petrovna — MD., PhD, scientific chief of the immunological pathology laboratory of the immune supervision of the St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. 2 Litovskaya street, St. Petersburg, 194100, Russian Federation.