

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебное пособие. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 512 с.
2. Хаитов Р. М. (ред.) Клиническая аллергология: руководство для практических врачей. — М.: «МЕДпресс-информ», 2002. — 624 с.
3. Caffarelli C., Cavagni G., Pierdomenico R. et al. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 134, № 4. — P. 288-294.
4. Cardwell C. R., Shields M. D., Carson D. J. et al. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, № 9. — P. 2568-2574.
5. Creusot R. J., Fathman C. G. Gene therapy for type 1 diabetes: a novel approach for targeted treatment of autoimmunity. // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114, № 7. — P. 892-894.
6. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 137, № 4. — P. 470-474.
7. Enelow R., Baramki D. F., Borish L. C. Inhibition of effector T lymphocytes mediated through antagonism of IL-4. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113, № 3. — P. 560-562.
8. Hung J. T., Liao J. H., Lin Y. C. Immunopathogenic role of TH1 cells in autoimmune diabetes: evidence from a T1 and T2 doubly transgenic non-obese diabetic mouse model. // *J. Autoimmun.* — 2005. — Vol. 25, № 3. — P. 181-192.
9. Kimpimäki T., Kulmala P., Savola K. et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87, № 10. — P. 4572-4579.
10. Kroemer G., Hirsch F. Differential involvement of Th1 and Th2 cytokines in autoimmune diseases. // *Autoimmunity.* — 1996. — Vol. 24, № 1. — P. 25-33.
11. Magnan A., Vervloet D. Pathophysiological mechanisms of asthma and atopy: old and new concepts. // *Bull. Acad. Natl. Med.* — 2005. — Vol. 189, № 7. — P. 1451-1459.
12. Matsui S., Ahlers J. D., Vortmeyer A. O. A model for CD8+ CTL tumor immunosurveillance and regulation of tumor escape by CD4 T cells through an effect on quality of CTL. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163, № 1. — P. 184-193.
13. Meerwaldt R., Odink R. J. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. // *Clin. Exp. Allergy.* — 2002. — Vol. 32, № 2. — P. 254-255.
14. Ring J., Krämer U., Schäfer T. et al. Why are allergies increasing? // *Curr. Opin. Immunol.* — 2001. — Vol. 13, № 6. — P. 701-708.
15. Sheikh A., Smeeth L., Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111, № 1. — P. 131-135.
16. Trembleau S., Penna G., Gregori S. IL-12 administration accelerates autoimmune diabetes in both wild-type and IFN-gamma-deficient nonobese diabetic mice, revealing pathogenic and protective effects of IL-12-induced IFN-gamma. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, № 11. — P. 5491-5501.
17. Tzeng S. T., Hsu S. G., Fu L. S. et al. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus in central Taiwan. // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2007. — Vol. 40, № 1. — P. 74-80.

Применение ультразвукового исследования щитовидной железы в режиме цветовой доплерографии для диагностики аутоиммунного тиреоидита

Г. Р. ВАГАПОВА, Ф. Т. ХАМЗИНА

Казанская государственная медицинская академия

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из наиболее распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) после йоддефицитных состояний. Однако до настоящего времени не разработаны четкие сонографические критерии АИТ, отсутствуют ссылки на исследования, в которых бы проводилась комплексная оценка сонографических, доплерографических (ДГ), иммунологических и функциональных характеристик состояния ЩЖ при АИТ. Таким образом, вопрос о роли ДГ в диагностике АИТ остается окончательно нерешенным и требует дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования являлась разработка дополнительных диагностических критериев АИТ на основании данных ультразвуковой ДГ.

Материалы и методы. Обследовано 300 женщин с различными формами АИТ в возрасте от 20 до 50 лет. Группу контроля составили 50 женщин без патологии ЩЖ

и 50 женщин, больных эндемическим эутиреоидным зобом (ЭЭЗ), рандомизированных по возрасту.

Диагноз АИТ устанавливался в соответствии с критериями, указанными в «Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита» (2003). Степень активности аутоиммунного (АИ) процесса при АИТ оценивалась в зависимости от концентрации АТ к ТПО в сыворотке крови. В соответствии с этим выделялись следующие стадии: минимальная активность АИ процесса (при уровне АТ к ТПО от 30 до 100 МЕ/мл), умеренная активность (при уровне АТ к ТПО от 100 до 500 МЕ/мл) и активная стадия (при уровне АТ к ТПО более 500 МЕ/мл). УЗИ ЩЖ в режиме серой шкалы и ДГ проводилось на аппаратах Acuson 128 XP/10, Sequoia-512 (Siemens) с применением линейных датчиков 7,5-10 МГц.

Статистический анализ проводился с использованием программы BIOSTATISTICA 4.03 (С. А. Гланц, 1999). Для



описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали структурные характеристики — медиану (Me), 2,5 перцентиль (2,5П), 97,5 перцентиль (97,5П). Для множественных сравнений ассиметричных признаков применяли непараметрический критерий Крускала-Уолиса, после чего сравнивали попарно с помощью критерия Данна. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления зависимостей определяли выборочные коэффициенты корреляции: Пирсона (для линейной связи) и ранговый Спирмена (для нелинейной связи). Значимость коэффициентов корреляции оценивали с помощью t -теста. Определение диагностической чувствительности УЗИ ЩЖ в режиме серой шкалы и в режиме ЦДК при АИТ проводили у больных с гистологически верифицированным диагнозом заболевания. Выборочную чувствительность определяли как отношение числа пациентов, имеющих исследуемые сонографические и ДГ признаки, к общему количеству больных АИТ, умноженное на 100%. Для определения верхней и нижней границ истинной чувствительности строили 95% доверительный интервал на основе биномиального распределения для истинной доли.

Результаты исследований и их обсуждение

По данным УЗИ в режиме серой шкалы нормальная ЩЖ характеризовалась однородной эхоструктурой с экзогенностью, превышающей экзогенность окружающих мышц шеи, и близкой к эхоплотности околотрушной слюнной железы. Васкуляризация неизменной ЩЖ характеризовалась отсутствием цветовых сигналов в ее паренхиме, либо кровоток определялся в виде единичных цветных эхо-сигналов, локализующихся преимущественно по периферии или в толще среза. Медиана V_{\max} в НЩА составила 0,22 м/с (2,5П — 0,17; 97,5П — 0,29).

У больных ЭЭЗ экзогенность тиреоидной паренхимы в режиме серой шкалы не отличалась от неизменной ткани ЩЖ, кроме визуализации (в единичных случаях) гипертрофированных фолликулов диаметром до 5 мм, имеющих сонографические признаки, сходные с коллоидными кистами, и увеличения тиреоидного объема по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. В режиме ДГ качественные и скоростные параметры васкуляризации ЩЖ у больных ЭЭЗ значимо не отличались от контрольной группы здоровых лиц: Me V_{\max} в НЩА составила 0,22 м/с (2,5П — 0,14; 97,5П — 0,35).

По данным УЗИ в режиме серой шкалы все больные АИТ были разделены на следующие четыре группы: 1) атрофическая форма (АФ) АИТ с преобладанием участков склероза стромы и уменьшением объема железы (6,7% — 20 больных); 2) очаговая форма (ОФ) заболевания, при которой наблюдались одиночные гипоэхогенные участки, соответствующие зоне лимфоплазматической инфильтрации (3,3% — 10 больных); 3) диффузный вариант гипертрофической формы (ДФ), при котором на фоне увеличения объема ЩЖ наблюдались изменения по типу «вспаханного поля» с множеством гипоэхогенных участков с нечеткими контурами, чередующиеся с линейными фиброзными структурами (66,7% — 200 человек); 4) диффузно-узловой вариант гипертрофической формы (ДУФ), при котором на фоне увеличения объема ЩЖ наблюдались изменения по типу «бульжной мостовой» с формированием гиперэхогенных ложных узлов, разделенных гипоэхогенными зонами (23,3% — 70 человек). Выборочная диагностическая чувствительность УЗИ ЩЖ в режиме серой шкалы для диагностики АИТ составила 79,7%. Верхняя и нижняя границы

95% доверительного интервала для истинной чувствительности составили 63% и 89% соответственно, то есть истинная чувствительность УЗИ ЩЖ в режиме серой шкалы для диагностики АИТ достигает 89%.

При ДГ у больных АИТ было выявлено три типа измененного кровотока в паренхиме ЩЖ. Первый тип характеризовался диффузным усилением паренхиматозного кровотока с преобладанием артериального. Второй тип отличался отсутствием или диффузным снижением паренхиматозного кровотока с преобладанием венозного. Третий тип кровотока в паренхиме ЩЖ при АИТ проявлялся усилением артериального кровотока вокруг гипоэхогенных зон соответствующих участкам лимфо-плазматической инфильтрации и вокруг гиперэхогенных ложных узлов. Первый тип кровотока (диффузное усиление) наблюдался у пациентов с ДФ АИТ при наличии изменений по типу «вспаханного поля» с множественными гипоэхогенными участками с нечеткими контурами (66,7% — 200 человек). Второй тип кровотока (отсутствие или диффузное снижение) встречался у больных с АФ АИТ с преобладанием участков фиброза (6,7% — 20 человек). Третий тип кровотока (очаговое усиление) определялся при ДУФ АИТ с наличием ультразвуковой картины по типу «бульжной мостовой» и у больных с ОФ заболевания (26,6% — 80 человек). Выборочная диагностическая чувствительность УЗИ ЩЖ в режиме ДГ для диагностики АИТ составила 89,42%. Верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала для истинной чувствительности составили 64% и 91% соответственно, то есть истинная чувствительность УЗИ ЩЖ в режиме ДГ для диагностики АИТ достигает 91%.

Для сравнения ДГ показателей у больных с разными формами АИТ и исключения возможного влияния функционального состояния ЩЖ и степени активности АИ воспаления на исследуемые параметры, были обследованы пациентки, находившиеся в состоянии эутиреоза и имевшие минимальные значения АТ к ТПО (до 100 МЕ/мл). При этом Me V_{\max} в НЩА в группе больных АФ АИТ составила 0,21 м/с (2,5П — 0,13; 97,5П — 0,3), в группе больных ОФ АИТ — 0,27 м/с (2,5П — 0,17; 97,5П — 0,49) и в группах больных ДФ и ДУФ заболевания — 0,26 м/с (2,5П — 0,15; 97,5П — 0,47) и 0,28 м/с (2,5П — 0,19; 97,5П — 0,38) соответственно. Во всех перечисленных группах, кроме больных с АФ АИТ, показатели V_{\max} в НЩА были значимо выше, как значений контрольной группы здоровых лиц, так и больных ЭЭЗ ($p < 0,05$ по критерию Данна). Me V_{\max} в НЩА в группе больных АФ АИТ не отличалась от показателей контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ и была значимо ниже показателей в других группах больных АИТ ($p < 0,05$ по критерию Данна). При сравнении величины V_{\max} в НЩА в группах пациенток с ОФ, ДФ и ДУФ АИТ статистически значимых различий выявлено не было.

Для оценки зависимости ДГ показателей в НЩА от функционального состояния ЩЖ и с целью исключения возможного влияния степени активности АИ воспаления на изучаемые параметры, исследования проводились в группах больных с уровнем АТ к ТПО менее 500 МЕ/мл. Обследовано 50 пациенток с эутиреозом, 20 — с СК и 50 — с манифестным гипотиреозом, 5 больных с СК гипертиреозом и 5 — с тиреотоксикозом. При этом наблюдалась четкая зависимость изменений V_{\max} в НЩА от состояния функциональной активности ЩЖ. Было отмечено нарастание Me V_{\max} в НЩА по мере изменения функционального состояния ЩЖ от манифестного некомпенсированного гипотиреоза до манифестного декомпенсированного тиреотоксикоза. Так, Me V_{\max} в НЩА при манифестном гипо-

тиреозе составила 0,13 м/с (2,5П — 0,1; 97,5П — 0,19), при СК гипотиреозе — 0,18 м/с (2,5П — 0,10; 97,5П — 0,29), эутиреозе — 0,26 м/с (2,5П — 0,15; 97,5П — 0,47), СК гипертиреозе — 0,58 м/с (2,5П — 0,39; 97,5П — 0,88) и манифестном тиреотоксикозе — 0,95 м/с (2,5П — 0,55; 97,5П — 1,89). Приведенные выше показатели V max в НЩА у больных АИТ с эутиреозом были выше, а у больных с манифестным и СК гипотиреозом — достоверно ниже ($p < 0,05$ по критерию Данна) по сравнению со значениями контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ. Показатели V max в НЩА у больных АИТ с манифестным и СК гипертиреозом были достоверно выше ($p < 0,001$ по критерию Данна) по сравнению со значениями контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ, а также пациентов АИТ с манифестным и СК гипотиреозом, эутиреозом.

Изучение зависимости ДГ показателей в НЩА от степени активности АИ процесса проводилось у 150 больных АИТ, находившихся в стадии эутиреоза, для исключения возможного влияния функционального состояния ЩЖ на исследовавшиеся параметры. Было показано, что Me Vmax в НЩА у больных АИТ в стадии эутиреоза значимо выше показателей контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ (при минимальной и умеренной активности АИ процесса $p < 0,05$ и при активной стадии $p < 0,001$ по критерию Данна). Me Vmax в НЩА у больных АИТ в стадии минимальной активности АИ воспаления составила 0,26 м/с (2,5П — 0,15; 97,5П — 0,47) и была значимо ниже, показателей Vmax в НЩА у больных с умеренной активностью АИ процесса — 0,37 м/с (2,5П — 0,23; 97,5П — 0,64) ($p < 0,05$ по критерию Данна) и значений Vmax в НЩА у больных с активной стадией — 0,53 м/с (2,5П — 0,22; 97,5П — 1,41) ($p < 0,001$ по критерию Данна). Значения Vmax НЩА у больных АИТ с выраженной степенью активности АИ процесса были значимо выше указанных показателей в группе больных с умеренной активностью АИ воспаления ($p < 0,05$ по критерию Данна).

При изучении зависимости ДГ показателей в НЩА у больных АИТ с некомпенсированным гипотиреозом было показано, что Me Vmax в НЩА у больных в стадии минимальной активности АИ воспаления составила 0,13 м/с (2,5П — 0,1; 97,5П — 0,19) и была значимо ниже аналогичного показателя в контрольной группе здоровых лиц — 0,22 м/с (2,5П — 0,17; 97,5П — 0,29) и больных ЭЭЗ — 0,22 м/с (2,5П — 0,14; 97,5П — 0,35) ($p < 0,05$ по критерию Данна). Однако, у больных гипотиреозом с умеренной активностью и с активной стадией АИ воспаления Me Vmax в НЩА составили 0,27 м/с (2,5П — 0,14; 97,5П — 0,60) и 0,29 м/с (2,5П — 0,21; 97,5П — 0,86) соответственно и были значимо выше показателей контрольной группы здоровых лиц, больных ЭЭЗ и больных АИТ с минимальной активностью АИ процесса ($p < 0,05$ по критерию Данна). Более того, показатели Vmax в НЩА значимо отличались между группами с разной активностью АИ процесса в ЩЖ ($p < 0,05$ по критерию Данна). Так, на фоне снижения активности АИ воспаления в ЩЖ наблюдалось снижение показателей Vmax в НЩА ниже нормальных значений для контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ, тогда как при прогрессировании АИ процесса, несмотря на низкую функциональную активность ЩЖ, отмечалось значимое повышение Vmax в НЩА, превышающее нормальные значения, с достоверной разницей внутри групп. У больных АИТ с СК гипотиреозом наблюдались аналогичные изменения количественных ДГ показателей. Описанная выше зависимость Vmax в НЩА от степени активности АИ процесса в ЩЖ не наблюдалась в группах больных с СК ги-

пертиреозом и тиреотоксикозом. Это, по-видимому, было обусловлено с одной стороны небольшим числом наблюдений, а с другой стороны — взаимным усилением влияния двух факторов, определяющих высокие показатели кровотока в НЩА: гиперфункции ЩЖ и активации АИ воспаления в органе. Так, Me Vmax в НЩА у больных АИТ с СК гипертиреозом, имеющих концентрацию АТ к ТПО ниже 500 МЕ/мл, составила 0,58 м/с (2,5П — 0,39; 97,5П — 0,88) и статистически не отличалась от аналогичного показателя у больных, имеющих уровень АТ к ТПО более 500 МЕ/мл, — 0,59 м/с (2,5П — 0,4; 97,5П — 0,75). Me Vmax в НЩА у больных АИТ с тиреотоксикозом и уровнем АТ к ТПО ниже 500 МЕ/мл, составила 0,95 м/с (2,5П — 0,55; 97,5П — 1,89) и статистически не отличалась от аналогичного показателя у больных, имеющих уровень АТ к ТПО более 500 МЕ/мл, — 0,98 м/с (2,5П — 0,54; 97,5П — 1,96). При определении индексов пульсативности и резистентности в НЩА у больных как с различными морфологическими формами АИТ, так и с различным состоянием функции ЩЖ и активности АИ воспаления было выявлено, что перечисленные индексы не отличались как от значений контрольной группы здоровых лиц и больных ЭЭЗ, так и внутри групп АИТ.

Для решения вопроса о степени влияния активности АИ процесса и/или функционального состояния ЩЖ на скоростные показатели кровотока в НЩА был проведен корреляционный анализ. С этой целью была сделана выборка из больных АИТ, имевших значения Vmax в НЩА превышавшие 97,5П для значений в контрольной группе здоровых лиц, т. е. более 0,3 м/с. Проведенный анализ показал наличие значимой отрицательной нелинейной зависимости Vmax в НЩА от уровня ТТГ, ранговый коэффициент корреляции Спирмена — 0,254 ($p < 0,001$), t фактический — 3,657 против t критического — 1,972. Полученные результаты согласуются с приведенными выше данными о наличии связи между функциональным состоянием ЩЖ и скоростными показателями в НЩА при АИТ. Таким образом, возрастание функциональной активности ЩЖ с одной стороны сопровождается снижением концентрации ТТГ в сыворотке крови, а с другой стороны — повышением значений Vmax в НЩА. Корреляционный анализ также выявил наличие значимой положительной нелинейной зависимости между скоростными показателями кровотока в НЩА и концентрацией АТ к ТПО в сыворотке крови ранговый коэффициент корреляции Спирмена — 0,259 ($p < 0,001$), t фактический — 3,771 против t критического — 1,972, что согласуется с приведенными выше данными. Корреляционный анализ показал, что при АИТ активность АИ воспаления в ЩЖ оказывает значимое влияние на скоростные показатели кровотока в НЩА наряду с функциональным состоянием органа.

Выводы

1. АИТ характеризуется наличием трех типов изменений кровотока в паренхиме ЩЖ. Выборочная диагностическая чувствительность УЗИ ЩЖ в режиме ДГ для диагностики АИТ составляет 89,42%, истинная диагностическая чувствительность — 91%.

2. Корреляционный анализ показал наличие значимой положительной зависимости скоростных показателей кровотока в НЩА от степени активности АИ воспаления в ЩЖ. Следовательно, определение скоростных показателей кровотока в НЩА с целью предположительной оценки функционального состояния ЩЖ при АИТ допустимо только у пациентов с минимальной активностью АИ процесса.