Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

ДИАНОВ О.А.

Классификация аутоиммунных тиреопатий

1. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

2. Хронический аутоиммунный тиреоидит

- хронический лимфоцитарный тиреоидит, (тиреоидит Хасимото)

- атрофический тиреоидит (первичная микседема)

Механизмы иммунопатогенеза А\И заболеваний ЩЖ

Механизм иммунологической агрессии при а\и тиреоидите и ДТЗ

Тиреоидит Хашимото

Д Т З

Тиреоцит+Т-лимфоцит

IL-2,IFN-γ

Экспрессия фактора апоптоза - Fas

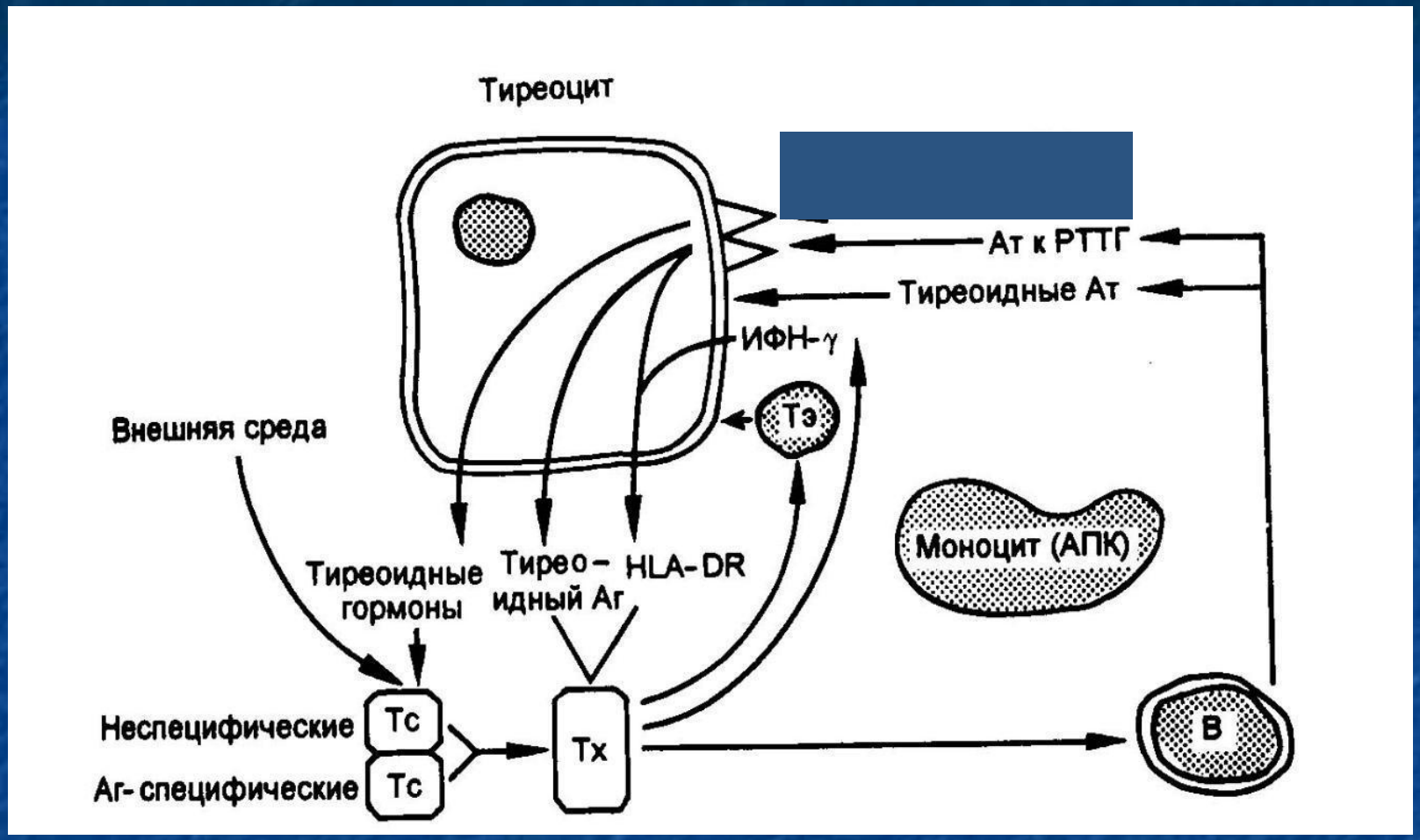
Апоптоз, гибель тиреоцита

IL-4, IL-10

Созревание В-лимфоцитов

Продукция антител к рецептору ТТГ, стимуляция тиреоцита

ПАТОГЕНЕЗ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



провоцирующий фактор → снижение активности Т-супрессоров → активация Т-хелперов

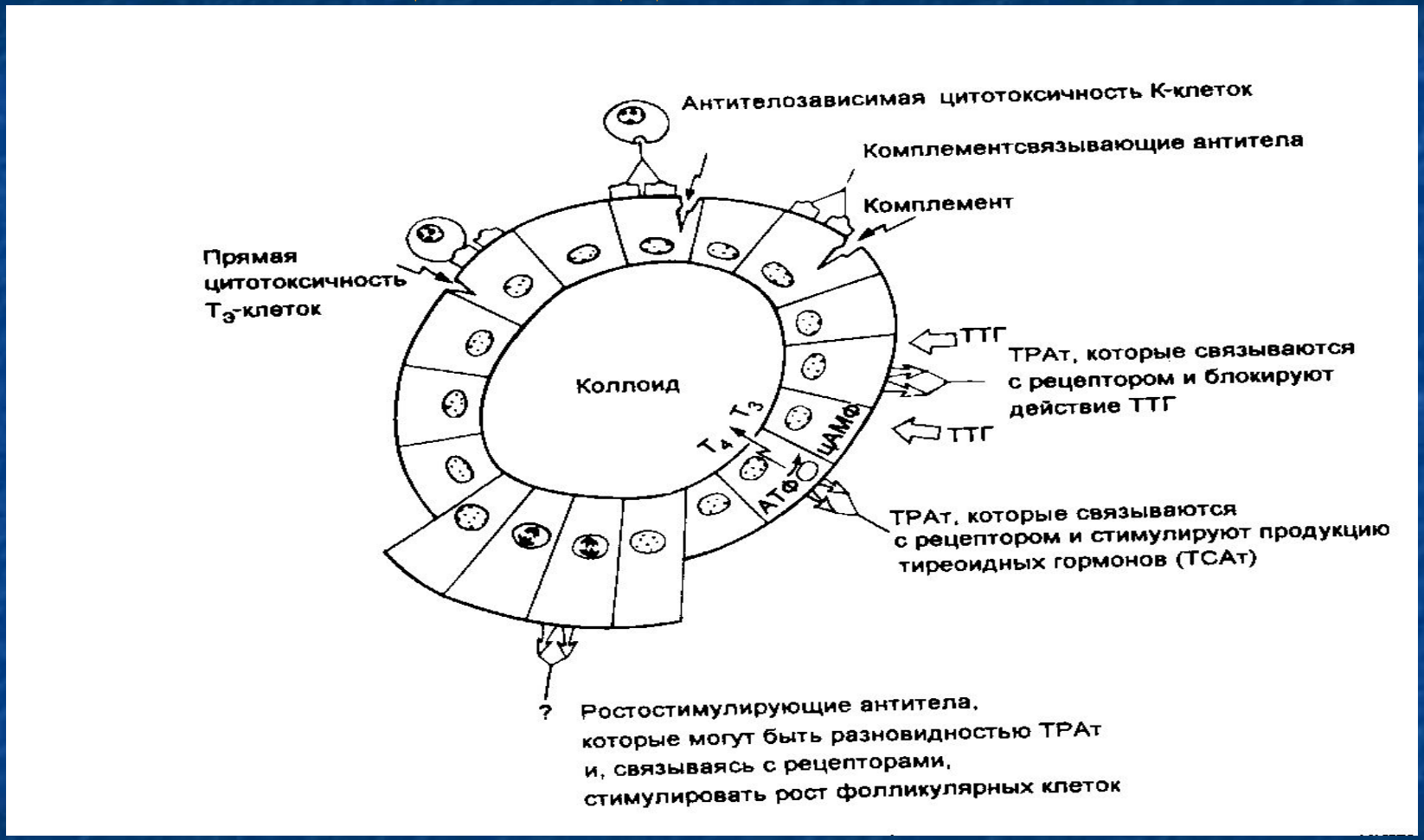
повреждение тиреоидной ткани ← продукция цитокинов, ИФН-ŷ

активация В-лимфоцитов

презентация тиреоидных антигенов ← экспрессия HLA-DR II типа

продукция тиреоидных антител

МЕХАНИЗМЫ ИМУННОЙ АТАКИ ПРИ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



ПРИМЕЧАНИЕ: ТРАт - антитела к рецепторам ТТГ
Тэ - сенсибилизированные эффекторные Т-лимфоциты
К-клетки - Т-лимфоциты-киллеры

Диффузный токсический зоб

Аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием *гиперпластического зоба, гиперпродукцией тиреоидных гормонов, инфильтративной офтальмопатией*

***Клиника*: тиреотоксикоз**

***Повреждающий аутоиммунный фактор:* антитела к рецептору ТТГ**

Диффузный токсический зоб

- 80% случаев тиротоксикоза обусловлены ДТЗ
- Тяжесть тиротоксикоза при ДТЗ и его прогноз пропорциональны титру тиростимулирующих антител (антитела к рецептору ТТГ)
- Стойкая ремиссия после консервативной терапии ДТЗ наступает у 15-20% больных

Цитологические особенности щитовидной железы при ДТЗ

а. большое количество групп укрупненных пролиферирующих тиреоцитов

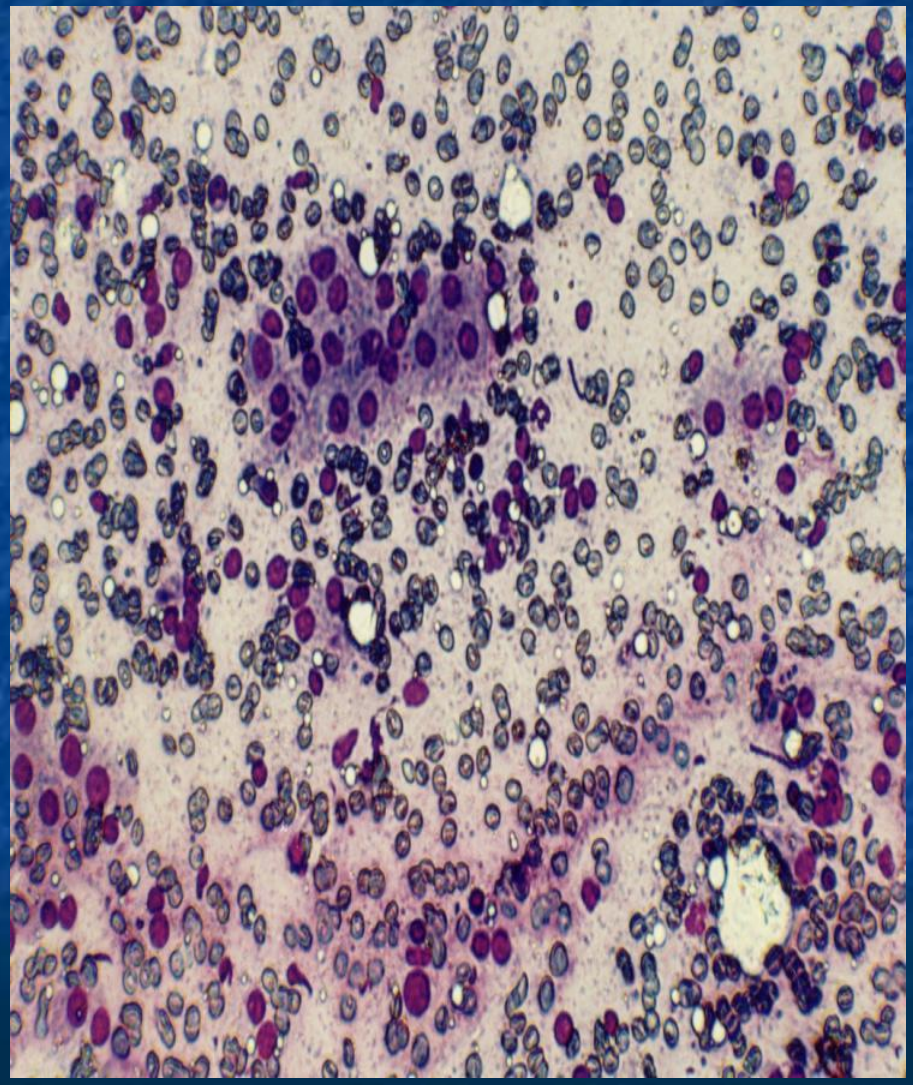
б. крупные “голые” ядра

в. признаки повышения функции тиреоцитов (капли секрета в апикальной части плазмы или внеклеточно)

г. коллоида почти нет

д. большое количество периферической крови

е. иногда лимфоидные клетки



Степени тяжести тиреотоксикоза

- **Лёгкая форма**

  умеренное похудание, тахикардия не свыше 100 ударов в минуту без нарушения ритма, без признаков нарушения функции других эндокринных желез

- **Средняя форма**

  выраженное похудание, тахикардия 100 - 120 ударов в минуту, кратковременные нарушения ритма, нарушения углеводного обмена, желудочно-кишечные расстройства, постепенно нарастающие симптомы надпочечниковой недостаточности

- **Тяжёлая форма**

  висцеропатическая форма - результат длительно нелеченного или плохо леченного тиреотоксикоза. На первый план выступают нарушения работы отдельных органов или систем, похудание достигает степени кахексии.

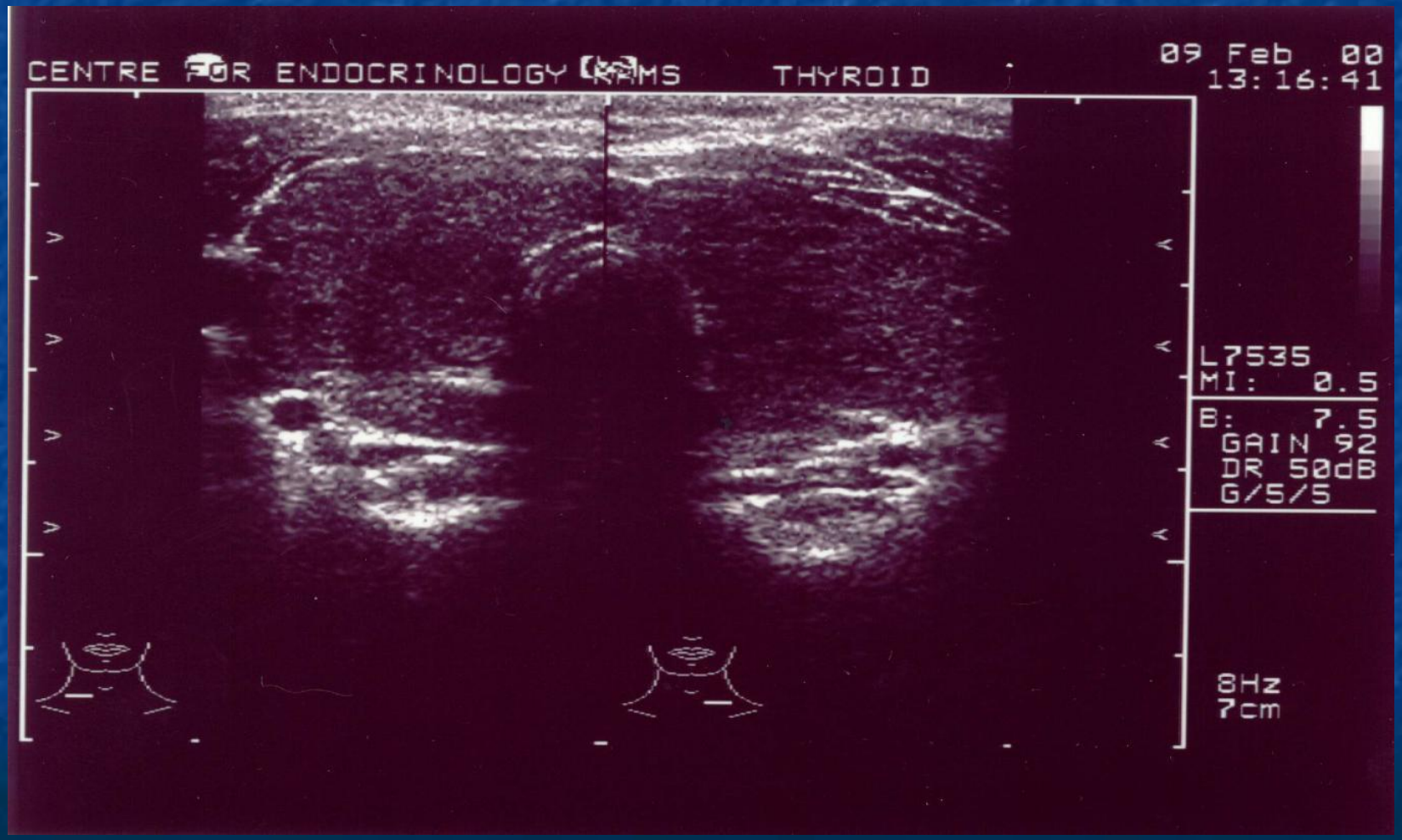
Клиника ДТЗ

- Зоб –диффузный, мягко-эластичной
- консистенции
- Тахикардия
- Тремор пальцев рук, век, языка
- Потеря веса при повышении аппетита
- Глазные симптомы (повышение мышечного тонуса век или истинный экзофтальм)
- Лабильность психики, вегетативные нарушения, мышечная слабость

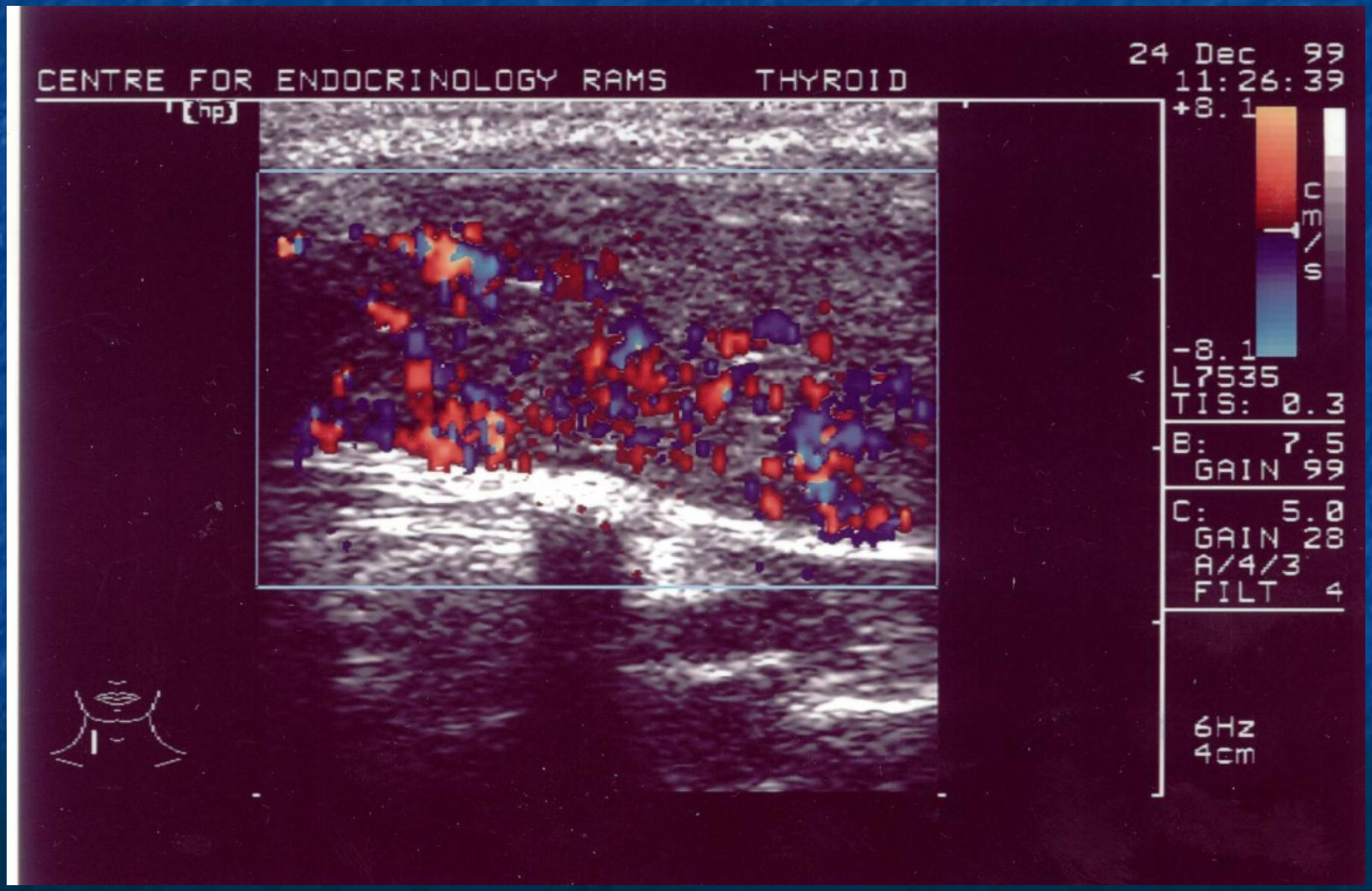
Эндокринная офтальмопатия-

аутоиммунный процесс ретробульбарных мышц и клетчатки

Эхографическая картина при ДТЗ



Эхографическая картина ДТЗ (режим ЦДК)



Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся синдромом гипертиреоза

1. Вегетососудистая дистония
2. Тиреотоксическая фаза АИТ
3. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза
4. Изолированная нечувствительность центральных рецепторов к тиреоидным гормонам
5. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (активирующая мутация G-протеина)
6. Тиреотоксикоз неиммунного генеза (активирующая мутация ТТГ-рецептора)
7. Передозировка тиреоидных гормонов
8. Йод-индуцированный тиреотоксикоз

Алгоритм дифференциальной диагностики гипертиреоза

Медикаментозное лечение ДТЗ

Препараты, блокирующие синтез и секрецию гормонов

ТИОНАМИДЫ — **Ингибирование органификации йода**

Тиамазол (Мерказолил, Тирозол) — (блокада синтеза Т4 и Т3)

Пропилтиоурацил — Ингибирование конверсии Т4 в Т3

Препараты, ингибирующие эффект тиреоидных гормонов в периферических тканях

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

- Ингибирование адренэргического действия гормонов
- Ингибирование конверсии Т4 в Т3

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДТЗ

Тиреостатические препараты	тиамазол (тирозол, мерказолил)
Начальная дозировка (первые 4 - 8 недель)	0,3-0,7 мг/кг/сутки 20-40 мг в день
Поддерживающие дозы	
а. монотерапия	0,2-0,3 мг/кг/сутки
б. комбинация с L-T4	2,5-15 мг в день

Контроль за лечением: определение ТТГ, свободного Т4 (показатели должны быть в пределах нормы)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОНАМИДОВ

ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ (частота - менее 1%)

РЕДКИЕ - агранулоцитоз

ОЧЕНЬ РЕДКИЕ - тяжелый васкулит (типа волчанки)

- холестатическая желтуха
- токсический гепатит
- апластическая анемия
- тромбоцитопения

(Лейкоциты – ниже 4500мкл, гранулоциты – ниже 45% антитиреоидные препараты не отменять!)

НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ (частота - 1- 5%)

ОБЫЧНЫЕ - кожные проявления (сыпь, зуд, крапивница)

- транзиторная гранулоцитопения

БОЛЕЕ РЕДКИЕ -лихорадка

РЕДКИЕ - артралгия

РЕДКИЕ - желудочно-кишечные проявления

- потеря вкуса

ДТЗ: препараты, используемые для лечения, кроме тиростатиков

Бета-адреноблокаторы

Препарат выбора – обзидан, анаприлин, пропранолол, бисопролол

Режим дозирования – 1 мг/кг/сутки

20-40 мг каждые 4-8 часов

(критерий – ЧСС в пределах возрастной нормы в состоянии покоя)

Глюкокортикоиды

Режим дозирования – 0,7 – 1 мг/кг/сутки (для гидрокортизона)

Основные показания – относительная надпочечниковая недостаточность при ДТЗ, сочетание ДТЗ с ЭОП, лейкопения.

Показания к хирургическому лечению ДТЗ

- ДТЗ с тиреотоксикозом тяжелой степени
- ДТЗ больших размеров с признаками компрессии окружающих органов и анатомических структур, независимо от тяжести тиреотоксикоза
- Отсутствие компенсации на фоне правильно проводимой терапии в течение 6-8 месяцев
- Невыполнение рекомендаций врача
- Отсутствие стойкого эффекта от консервативной терапии, рецидив заболевания
- Непереносимость тиреостатических препаратов
- Наличие загрудинного зоба
- Узлообразование

Преимущества и недостатки различных методов лечения при ДТЗ

Метод лечения	Преимущества	Недостатки
Тиреостатики	▪Неинвазивный метод ▪Легко корректируется ▪Гипотироз – редко ▪Можно применять у детей и беременных	▪Частота рецидива 50-70% ▪Побочные эффекты лечения ▪Длительное лечение, зобогенный эффект
Оперативное лечение	▪Быстрая ликвидация симптомов заболевания ▪Низкая частота развития рецидива (менее 5 %) ▪Высокая эффективность лечения	▪Инвазивный метод ▪Гипотироз (до 100%) ▪Осложнения (3-5%) ▪Противопоказан при тяжелой соматической патологии
Радиоактив-ный йод	▪Эффективный метод ▪Низкая частота рецидива (менее 1%) ▪Лучший – при рецидиве ДТЗ	▪Гипотироз (до 80-100%) ▪Отсроченный эффект (до 6 месяцев) ▪Противопоказан при беременности и лактации, а также большом зобе (более 50 мл)

ДТЗ: подготовка к операции

Тиреостатики

Цель: клиническая и лабораторная компенсация тиреотоксикоза

В- блокаторы

Цель: нормализация ЧСС (при тяжелом тиреотоксикозе – по 5 - 40 мг) 4 раза в день. Прием препарата продолжают и в течение первых 2-5 суток после операции.

- **Другие медикаментозные средства и мероприятия – по показаниям**

Аутоиммунный тиреоидит

- Зоб с диффузной или очаговой атрофией паренхиматозных клеток, диффузной или очаговой лимфоидной инфильтрацией
- Функциональное состояние: эутиреоз, гипотиреоз, тиреотоксикоз (редко)
- Повреждающий иммунный фактор: антитела к ТПО и факторы клеточной иммунной агрессии

Гипотиреоз у девочки на фоне аутоиммунного тиреоидита

Та же пациентка на фоне лечения лево-тироксином

Эхографическая картина аутоиммунного тиреоидита

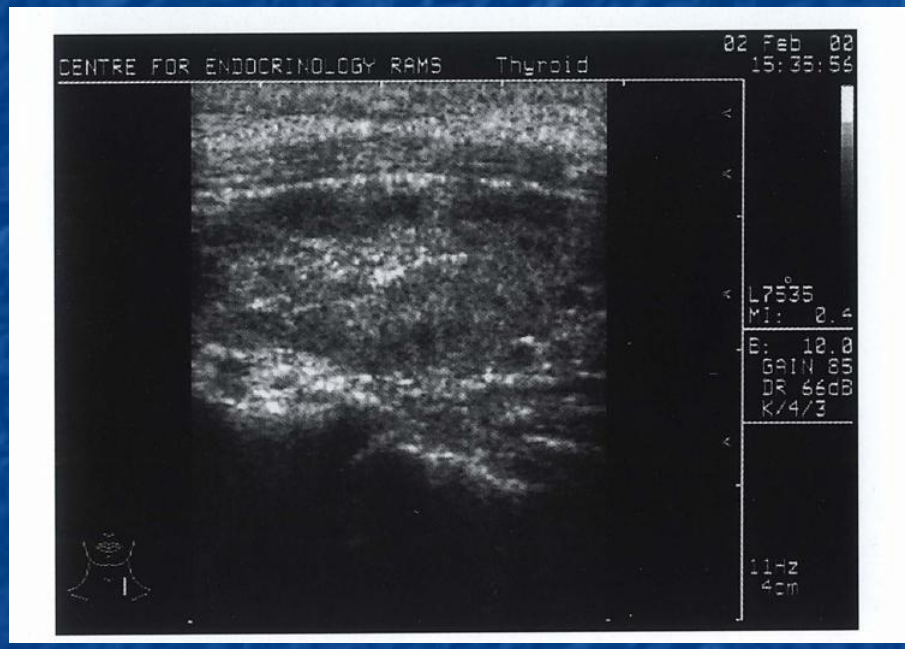


Рис.1,2 Продольное и поперечное положение датчика при УЗ-сканировании щитовидной железы

Морфологическая картина аутоиммунного тиреоидита

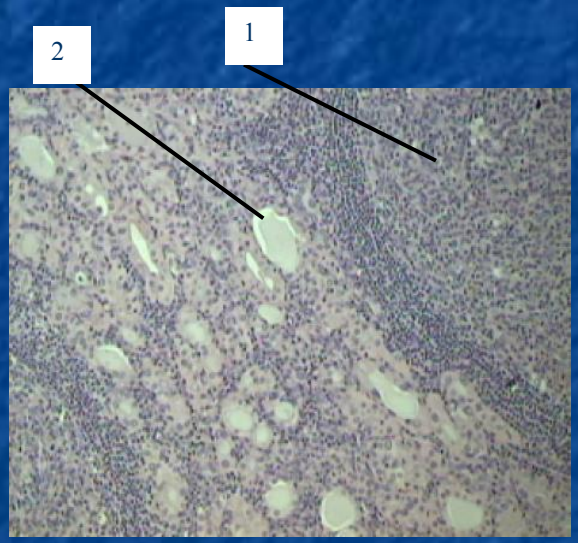
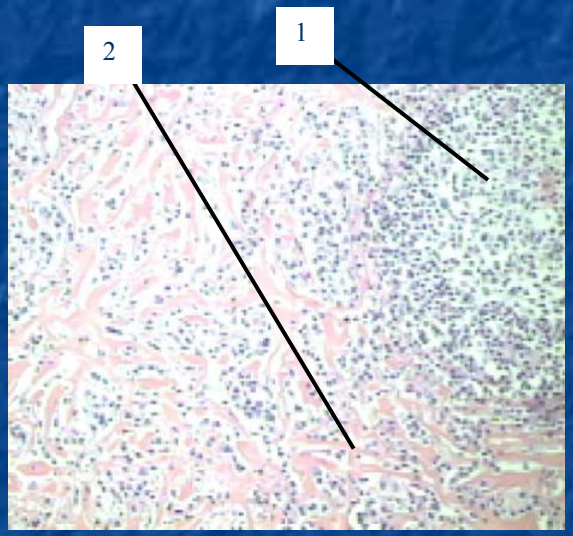


Рис. 1. Морфологическая картина лимфоцитарного ХАИТ.
1- лимфоидный фолликул со “светлым” центром.
2 - фолликулы с В-клеточной трансформацией тироцитов.



1- лимфоидный фолликул со “светлым” центром.
2 - резкая атрофия паренхимы; грубо-волокнистый фиброз стромы.

волокнистого фиброза на фоне ХАИТ

Критерии диагностики АИТ у детей и подростков

Диагностическими критериями АИТ (гипертрофическая форма АИТ, зоб Хашимото) у детей и подростков следует считать совокупное наличие следующих признаков:

- **увеличение объема щитовидной железы более 97 перцентили нормативных значений для данного пола (по нормативам ВОЗ 2001 года – из расчета на площадь поверхности тела);**

- **наличие антител к тиреоидной пероксидазе (ТП) или микросомальной фракции (МФ);**

- **наличие характерных ультразвуковых изменений структуры щитовидной железы.**

Диагноз АИТ носит вероятностный характер у пациентов, имеющих:

- увеличение щитовидной железы и наличие антител к ТП или МФ при отсутствующих характерных изменениях структуры ЩЖ по данным УЗИ;

- увеличение ЩЖ и характерное изменение ее структуры, но отсутствие антител к ТП и МФ;

- увеличение ЩЖ при отсутствии характерных ультразвуковых изменений и высокого титра тиреоидных антител у детей с повышенным риском АИТ (наличие аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного характера, наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ у ближайших родственников).

В этих случаях для верификации диагноза возможно проведение тонкоигольной аспирационной биопсии ЩЖ.

Лечение АИТ у детей и подростков

В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ (иммунодепрессанты, иммуно-модуляторы, глюкокортикоиды, плазмоферез, препараты тиреоидных гормонов), доказавшие свою эффективность.

Терапия препаратами левотироксина показана детям с:

- **манифестным гипотиреозом (↑ ТТГ и ↓св.Т4);**

- **субклиническим гипотиреозом (N св.Т4 и ↑ ТТГ, <u>подтвержденные дважды);</u>**

- **значительным увеличением объема ЩЖ – более чем на 30% от верхней границы нормы (97 перцентили для данного возраста и пола) при N св.Т4 и ТТГ по верхней границе нормы (2,5 - 3,5 мЕд/мл).**

У пациентов этой группы лечение следует проводить до нормализации размеров ЩЖ под контролем УЗИ и гормонов 1 раз в 6 месяцев.

Наблюдение детей и подростков с АИТ

Все дети с установленным диагнозом АИТ и вероятностным диагнозом АИТ нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении.

Гормональное обследование (св.Т4 и ТТГ)
- при первичном обследовании и 1 раз в 6 месяцев у пациентов, не получающих терапию препаратами левотироксина.
У пациентов, получающих терапию – контроль уровня ТТГ 1 раз в 6 месяцев

Контрольное ультразвуковое исследование ЩЖ - 1 раз в 12 месяцев.

Повторное исследование антитиреоидных антител
- с установленным диагнозом АИТ проводить нецелесообразно, так как они не имеют прогностического значения в развитии заболевания.
- с вероятностным диагнозом АИТ при отсутствии антител при первичном обследовании показано повторное их определение в течение первого и второго года наблюдения.