

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 аутоиммунном тиреоидите и ДТЗ

Тиреоидит
Хашимото

ДТЗ

Тиреоцит+Т-лимфоцит

IL-2, IFN- γ

IL-4, IL-10

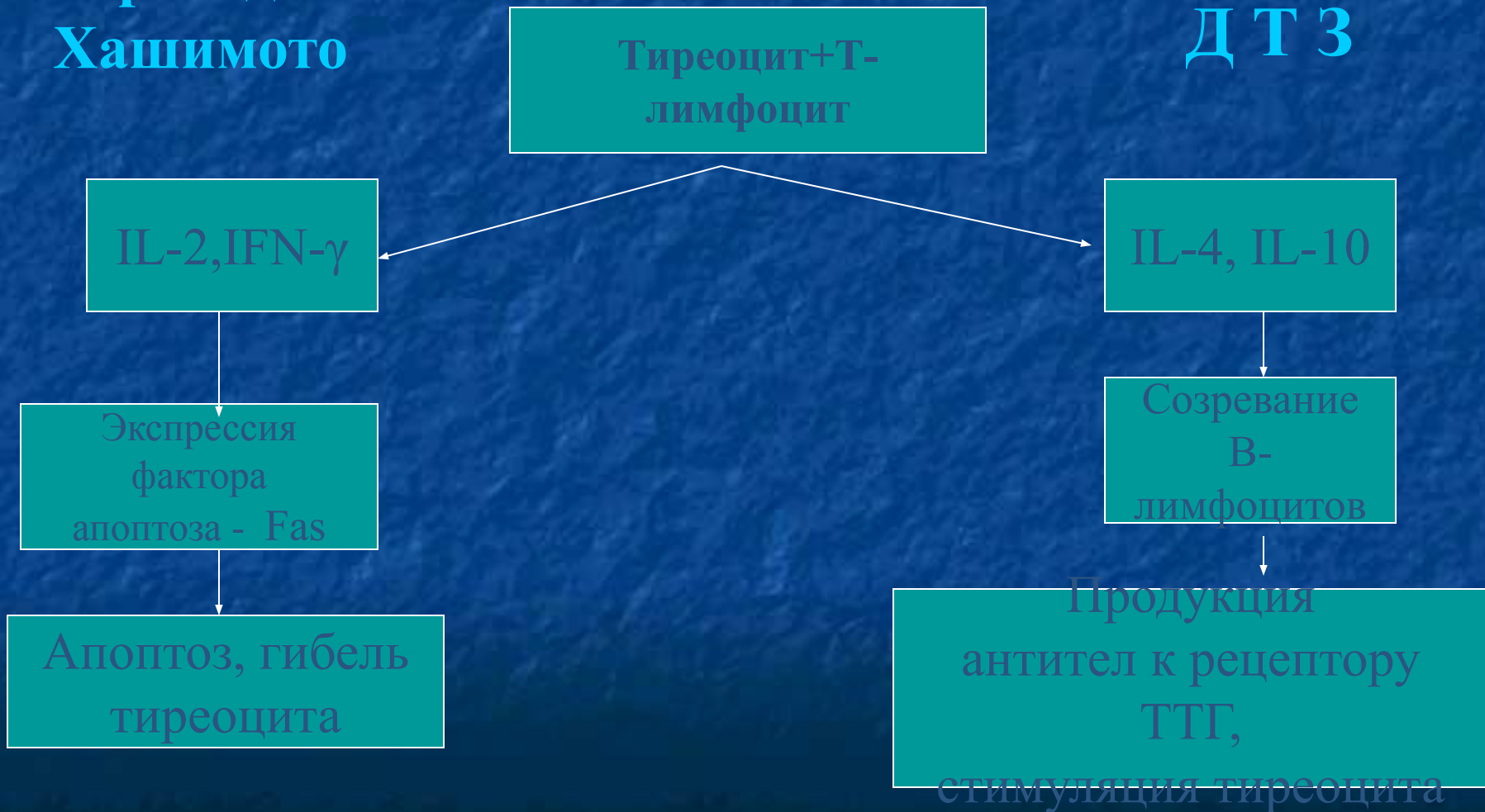
Экспрессия фактора апоптоза - Fas

Созревание В-лимфоцитов

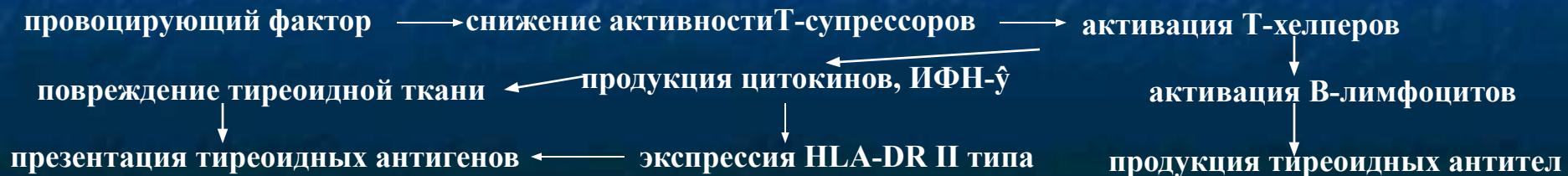
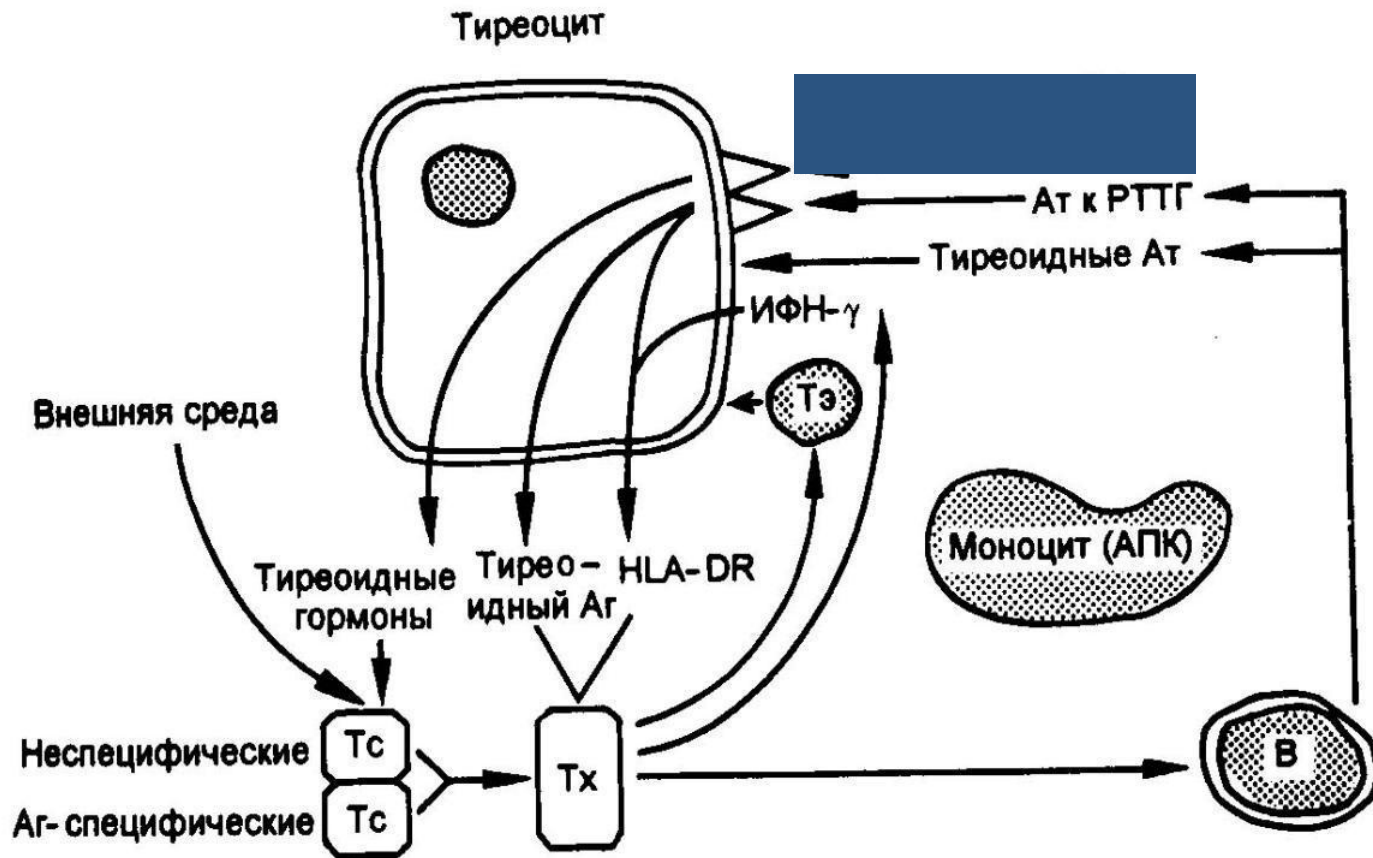
Апоптоз, гибель тиреоцита

Продукция антител к рецептору ТТГ,

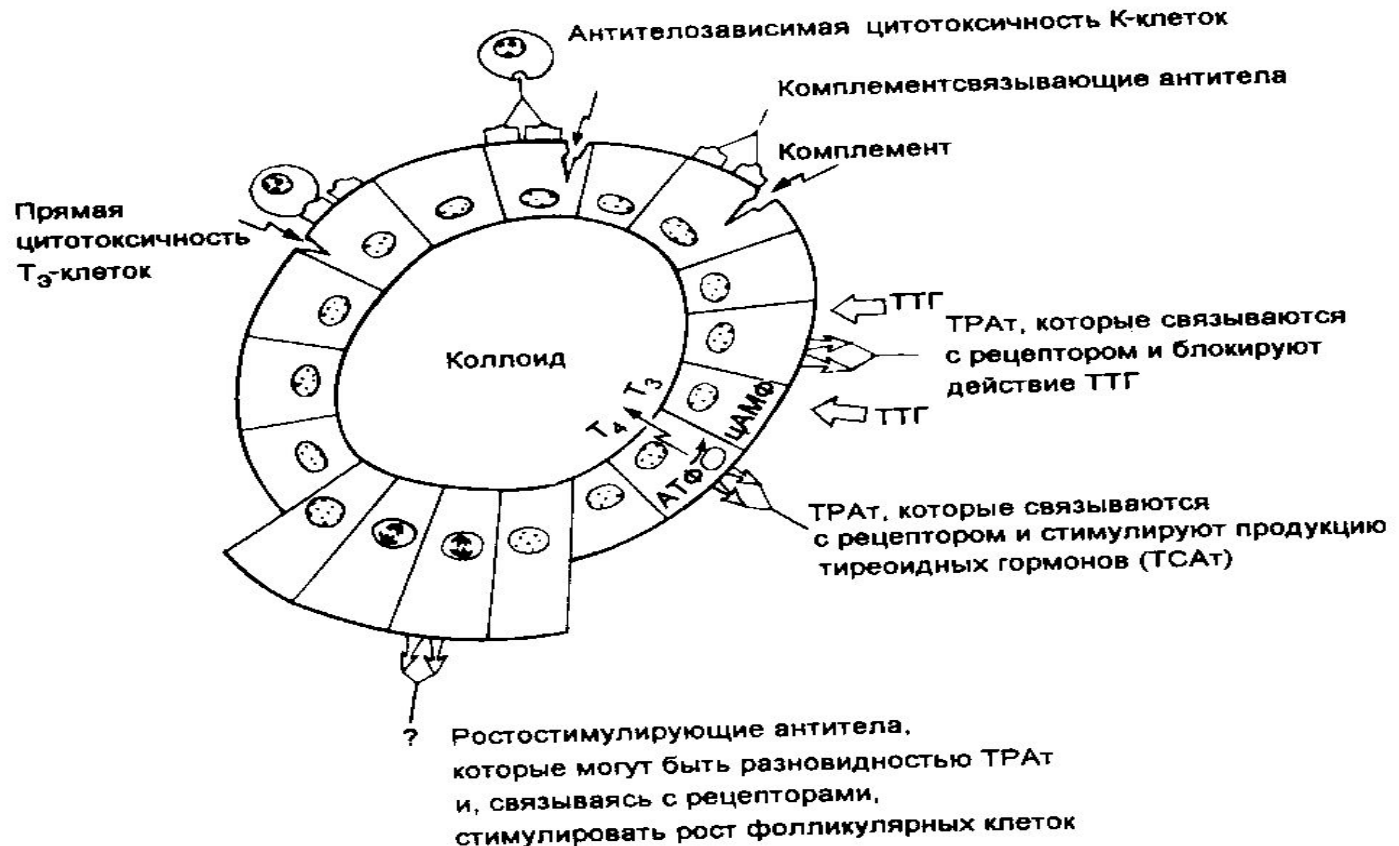
стимуляция тиреоцита



ПАТОГЕНЕЗ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



МЕХАНИЗМЫ ИМУННОЙ АТАКИ ПРИ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



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

Диффузный токсический зоб

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

Клиника: тиреотоксикоз

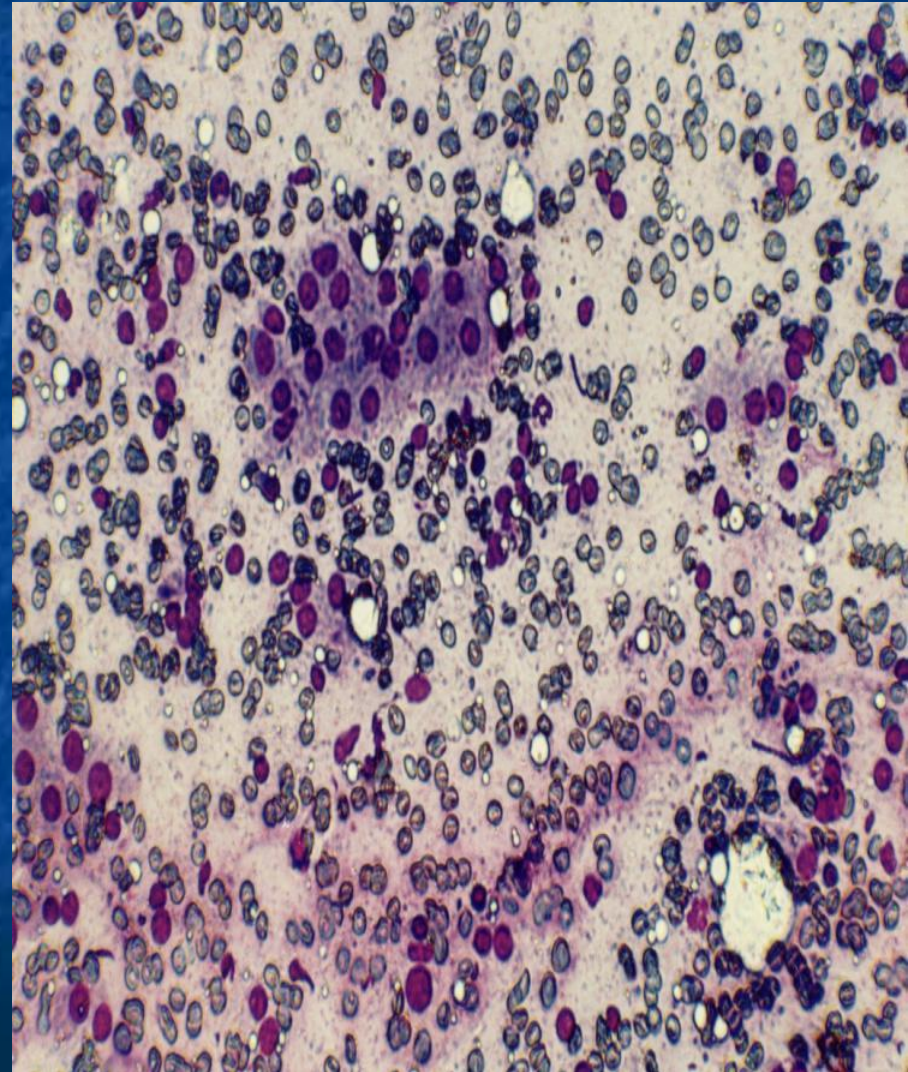
Повреждающий аутоиммунный фактор: антитела к рецептору ТТГ

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

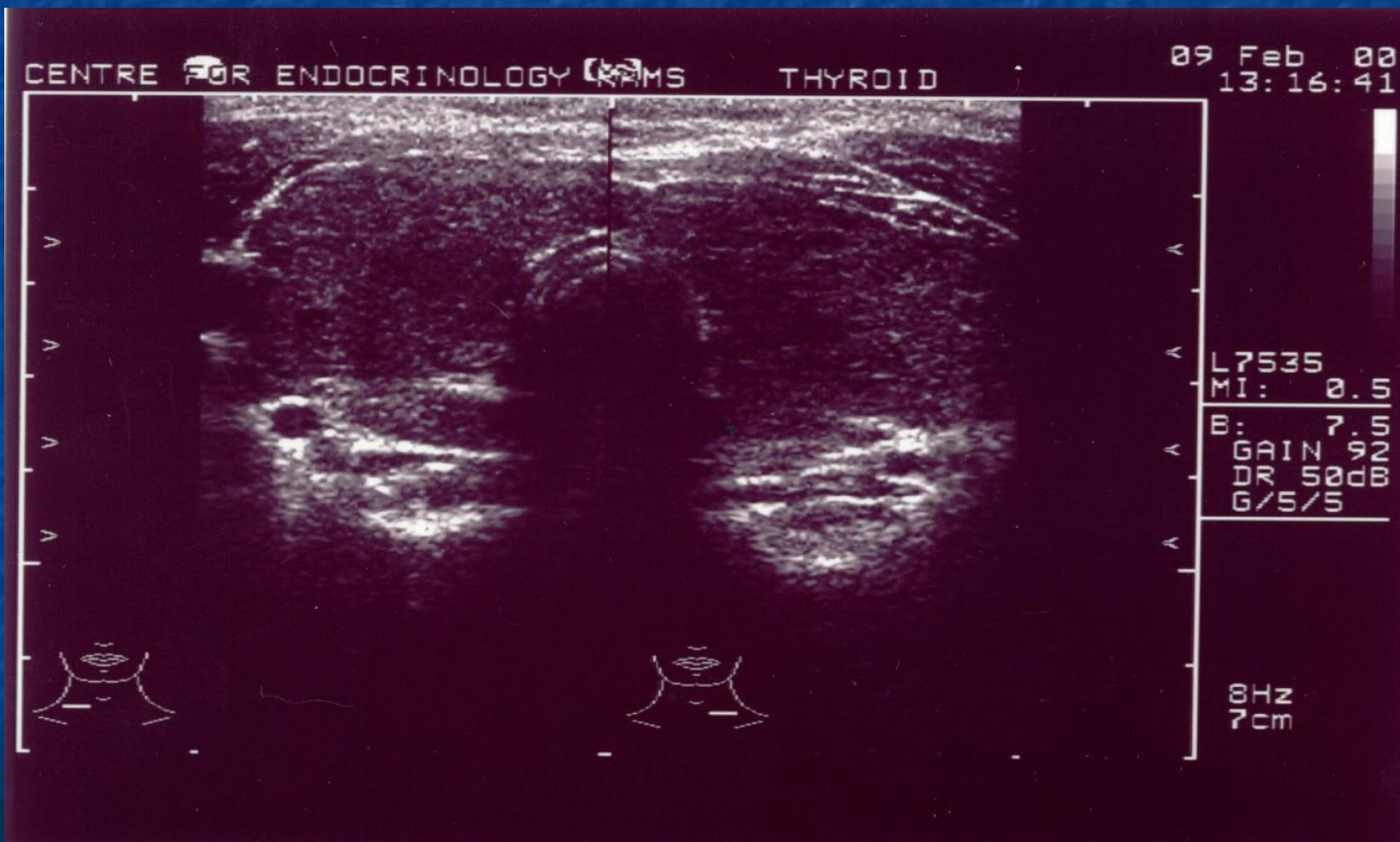


Эндокринная офтальмопатия-

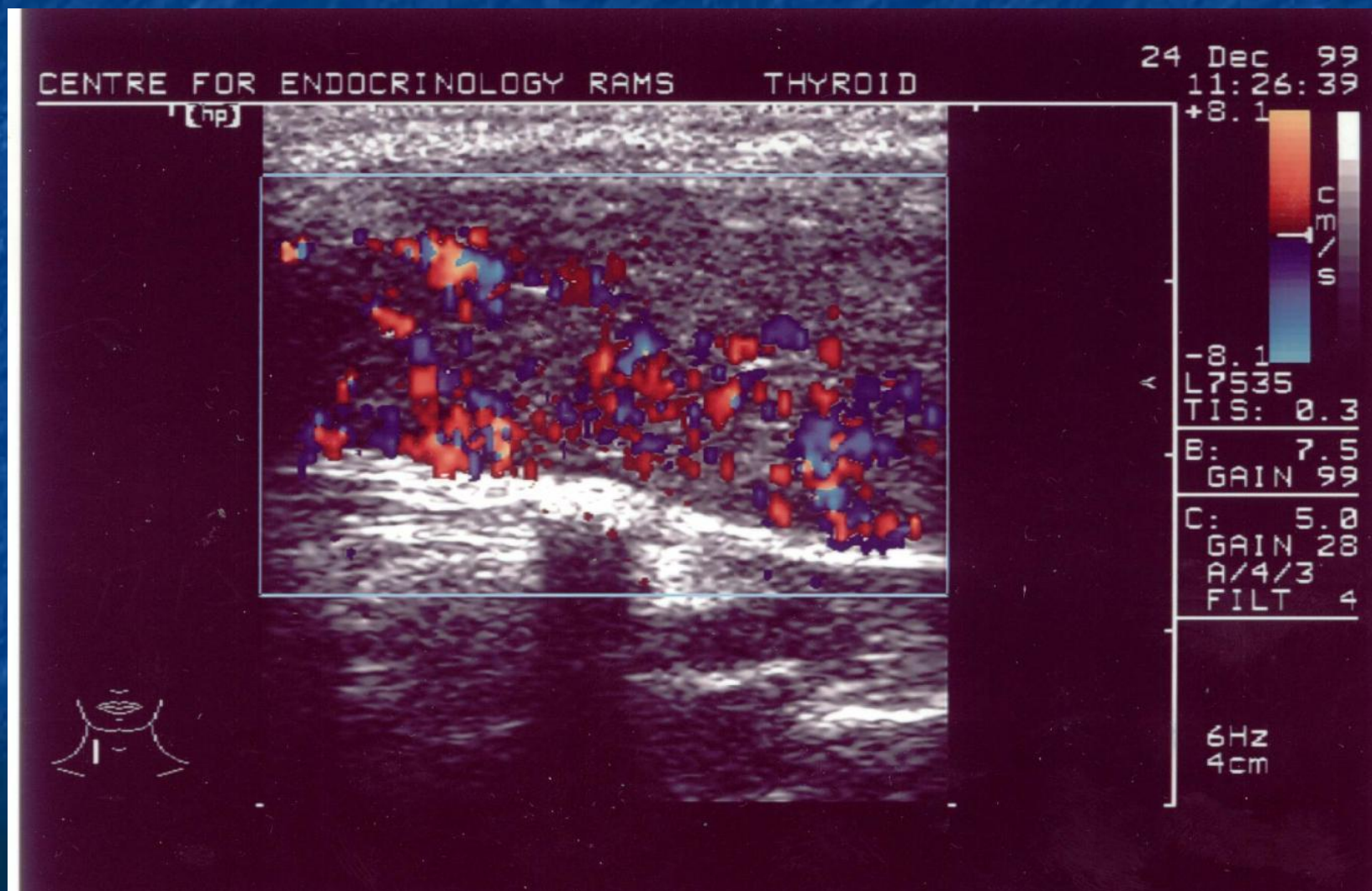
аутоиммунный процесс
ретробульбарных мышц
и клетчатки



Эхографическая картина при ДТЗ



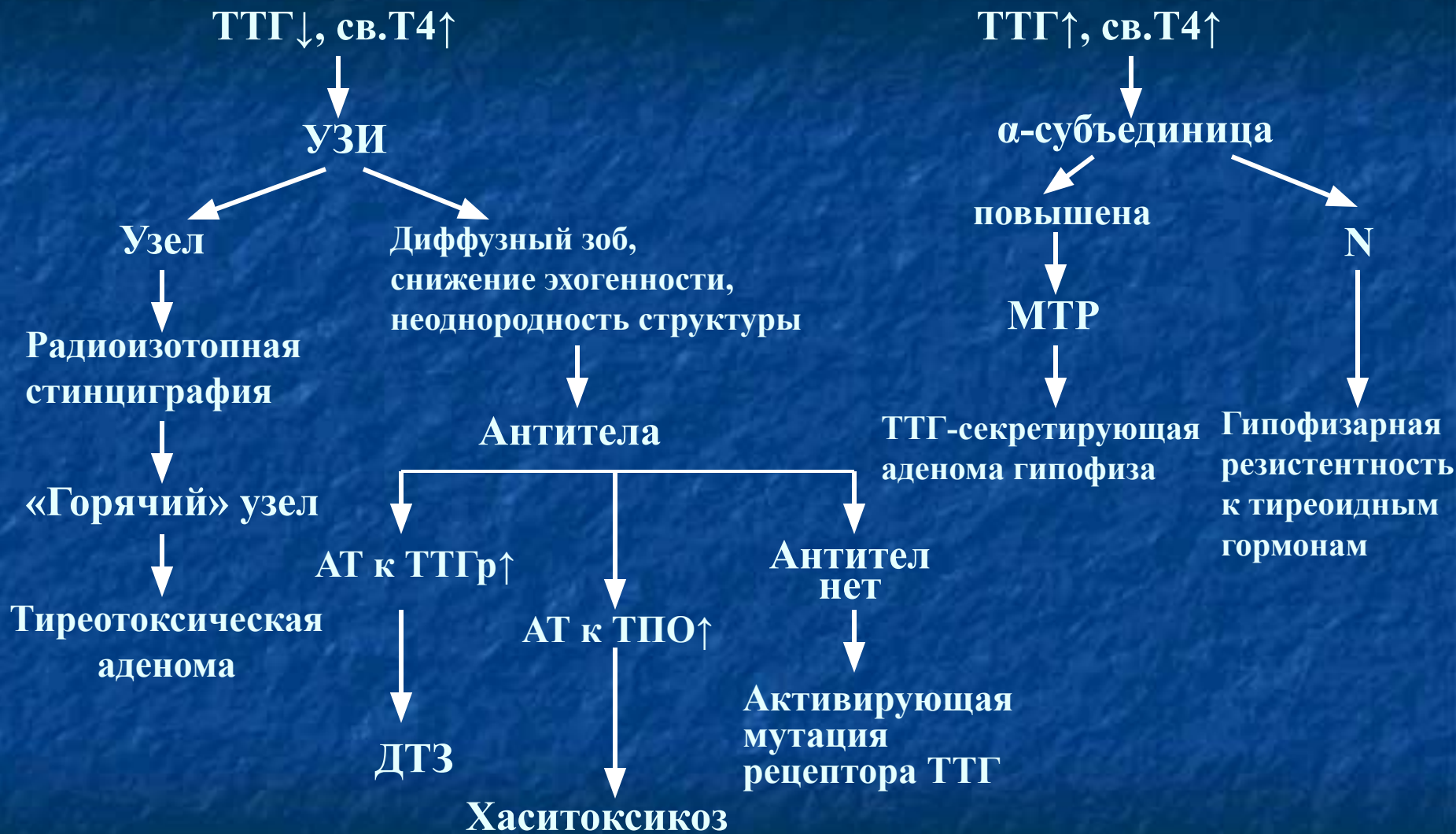
Эхографическая картина ДТЗ (режим ЦДК)



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

Тиамазол (Мерказолил, Тирозол)

Ингибирование органификации йода

(блокада синтеза T4 и T3)

Пропилтиоурацил

Ингибирование конверсии T4 в T3

Препараты, ингибирующие эффект тиреоидных гормонов в периферических тканях

БЕТА- БЛОКАТОРЫ

Ингибирование адренэргического действия гормонов

Ингибирование конверсии T4 в T3

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%
анти тиреоидные 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 загроудинного зоба
- Узлообразование

Преимущества и недостатки различных методов лечения при ДТЗ

Метод лечения

Преимущества

Недостатки

<u>Метод лечения</u>	<u>Преимущества</u>	<u>Недостатки</u>
<u>Тиреостатики</u>	<ul style="list-style-type: none">■ Неинвазивный метод■ Легко корректируется■ Гипотироз – редко■ Можно применять у детей и беременных	<ul style="list-style-type: none">■ Частота рецидива 50-70%■ Побочные эффекты лечения■ Длительное лечение, зобогенный эффект
Оперативное лечение	<ul style="list-style-type: none">■ Быстрая ликвидация симптомов заболевания■ Низкая частота развития рецидива (менее 5 %)■ Высокая эффективность лечения	<ul style="list-style-type: none">■ Инвазивный метод■ Гипотироз (до 100%)■ Осложнения (3-5%)■ Противопоказан при тяжелой соматической патологии
Радиоактивный йод	<ul style="list-style-type: none">■ Эффективный метод■ Низкая частота рецидива (менее 1%)■ Лучший – при рецидиве ДТЗ	<ul style="list-style-type: none">■ 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

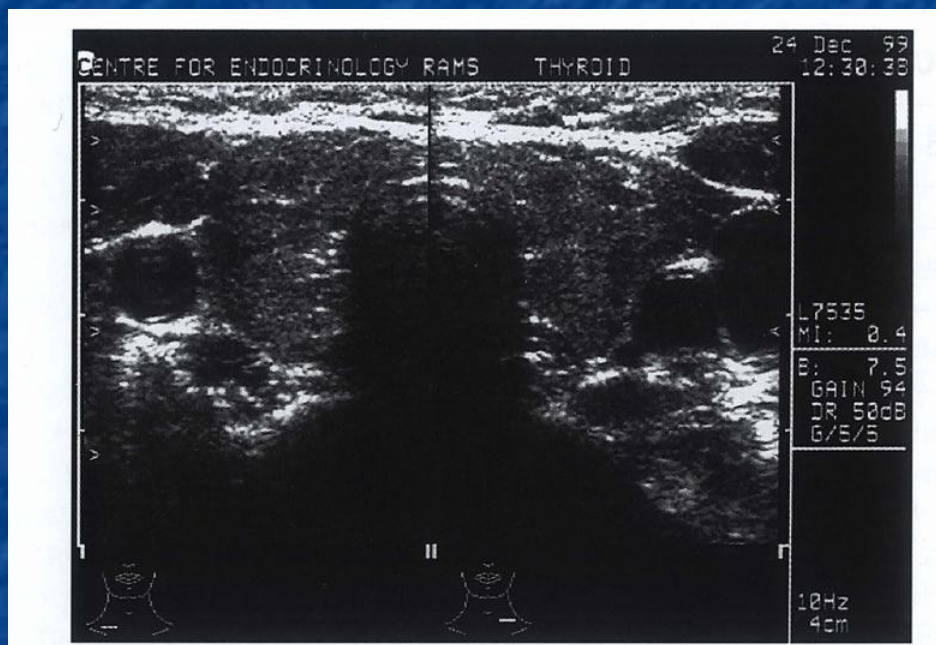


Рис.1,2 Продольное и поперечное положение датчика при УЗ-сканировании щитовидной железы

Морфологическая картина аутоиммунного тиреоидита

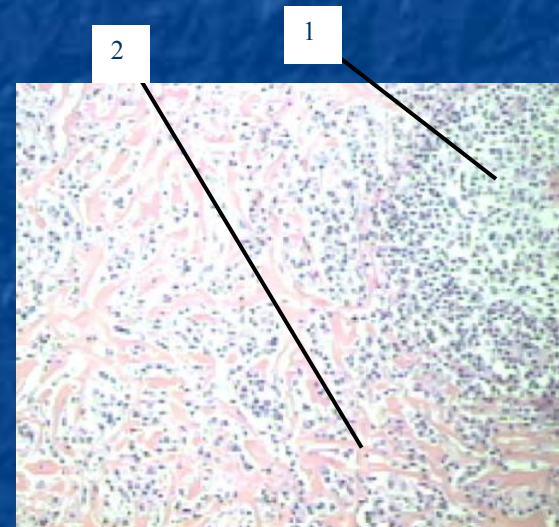
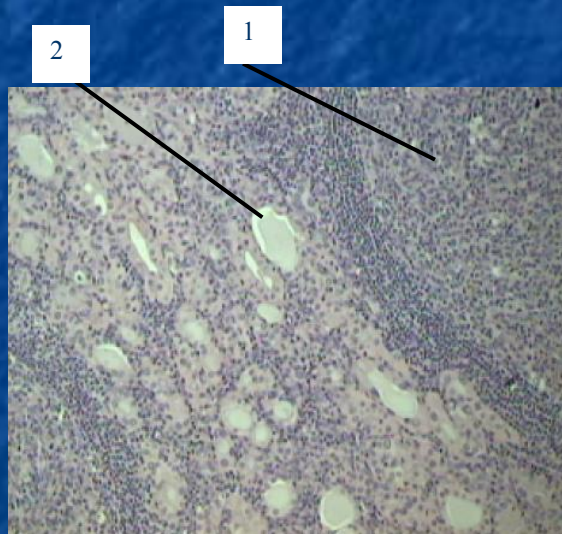


Рис. 1. Морфологическая картина

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, плазмаферез, 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, подтвержденные дважды);
 - 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.