# 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

Нарушение делеции аутоагрессивных клонов Т-клеток

B TIMEVCE

Снижение супрессий аутоагрессивных клонов вне тимуса

Вирусные

Инфильтрация железы аутоактивированными лимфоцитами

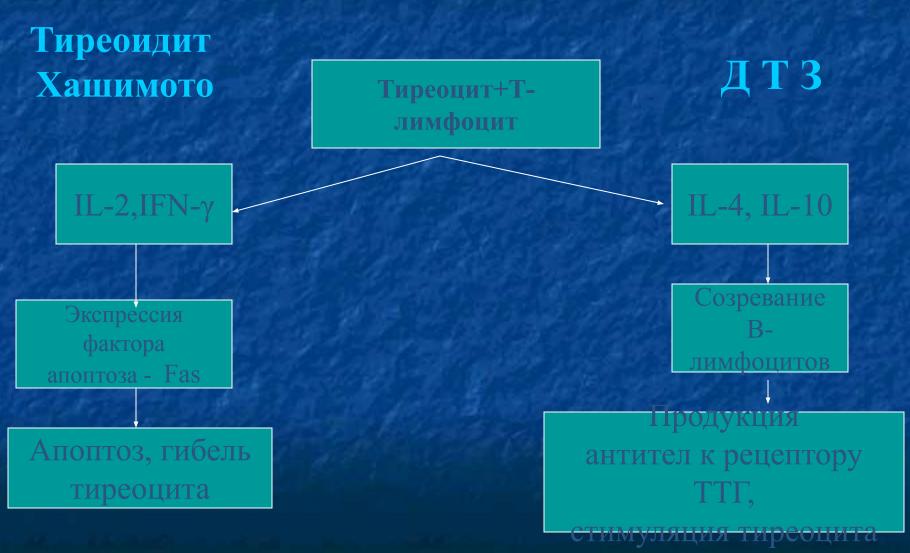
иммунотолерантност

Нарушения экспрессии молекул МНС класса 1 и 2

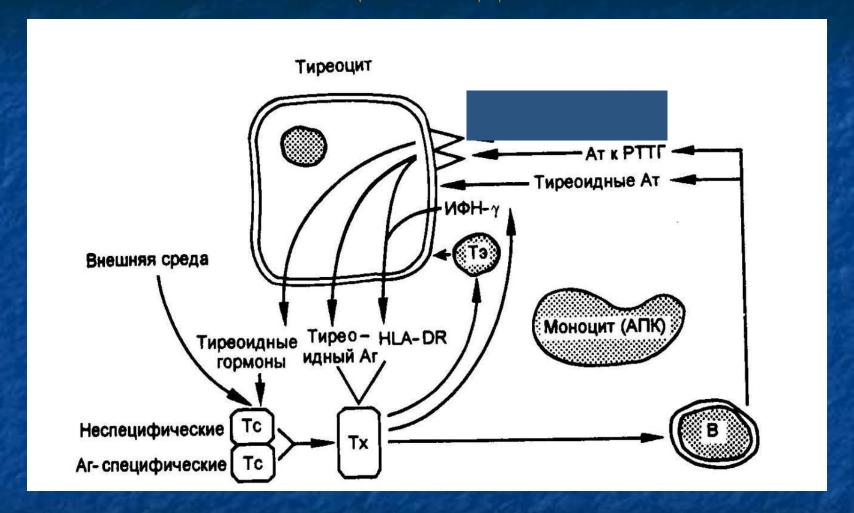
Избыток йода

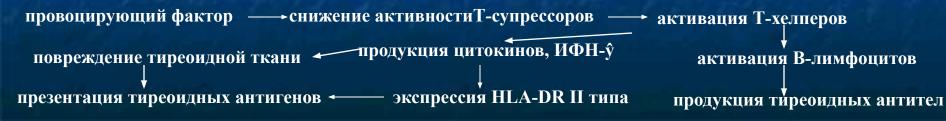
**А\И заболевание ЩЖ** 

# Механизм иммунологической агрессии при а\и тиреоидите и ДТЗ

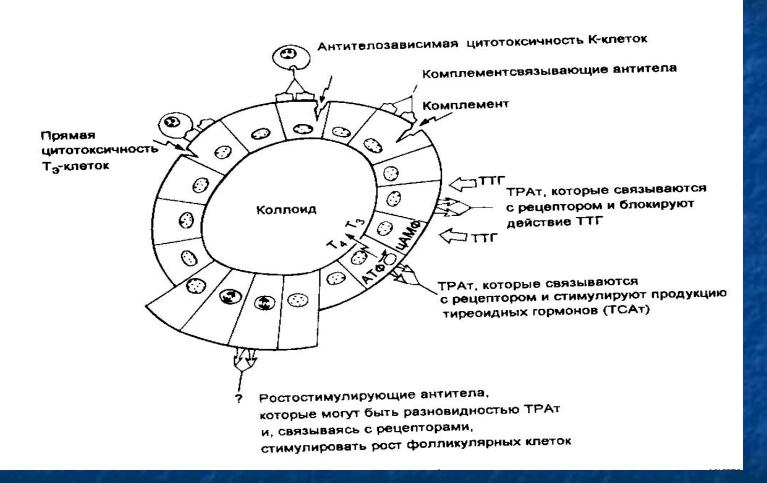


#### ПАТОГЕНЕЗ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ





#### 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 особености щитовидной железы при ДТЗ**

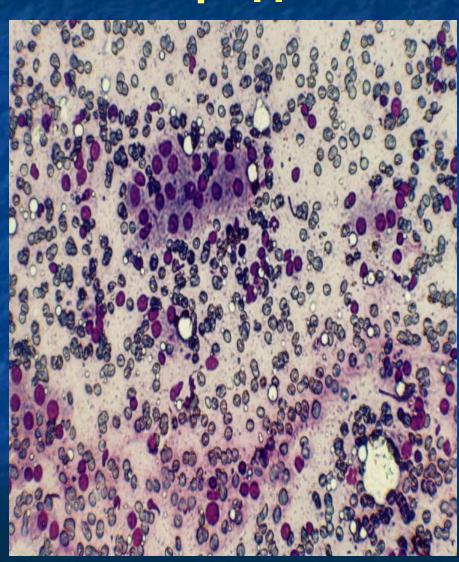
а. большое количество групп укрупненных пролиферирующих тиреоцитов

#### 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



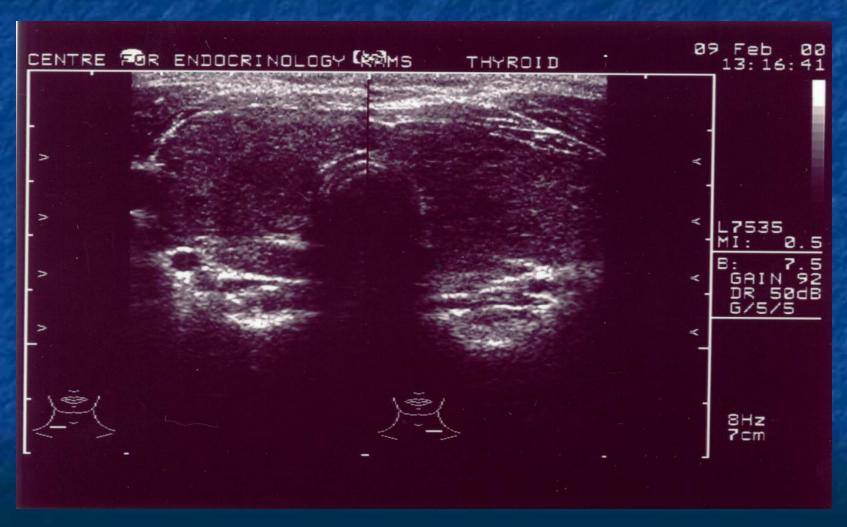


Эндокринная офтальмопатия-

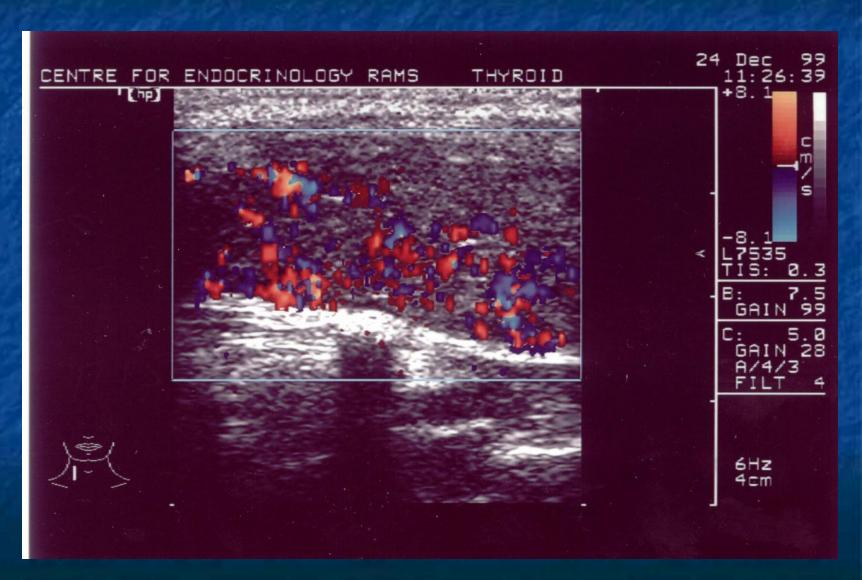
аутоиммунный процесс ретробульбарных мышц и клетчатки



# 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

<u>ТИОНАМИДЫ</u>
<u>Ингибирование органификации йода</u>
Тиамазол (Мерказолил, Тирозол) (блокада синтеза Т4 и Т3)

Пропилтиоурацил

Ингибирование конверсии Т4 в Т3

Препараты, ингибирующие эффект тиреоидных гормонов в периферических тканях

<u>БЕТА-</u> <u>БЛОКАТОРЫ</u> Ингибирование адренэргического действия гормонов Ингибирование конверсии Т4 в Т3

#### <u>МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДТЗ</u>

<u>Тиреостатические</u> тиамазол (<u>тирозол,</u> препараты мерказолил)

Начальная дозировка0,3-0,7 мг/кг/сутки(первые 4 - 8 недель)20-40 мг в день

#### Поддерживающие дозы

а. монотерапия 0,2-0,3 мг/кг/сутки

б. комбинация с 2,5-15 мг в день

L-T4

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

#### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОНАМИДОВ

ЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ (частота - менее 1%)

РЕДКИЕ

- агранулоцитоз

ОЧЕНЬ

- тяжелый васкулит (типа

РЕДКИЕ 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

-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

<u>Метод лече</u>	ния Преимущества	<u>Недостатки</u>
Тиреостатики	<ul> <li>Неинвазивный метод</li> <li>Легко корректируется</li> <li>Гипотироз – редко</li> <li>Можно применять у детей и беременных</li> </ul>	•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	<ul> <li>Инвазивный метод</li> <li>Гипотироз ( до 100%)</li> <li>Осложнения (3-5%)</li> <li>Противопоказан при тяжелой соматической патологии</li> </ul>
Радиоактив- ный йод	<ul> <li>Эффективный метод</li> <li>Низкая частота рецидива (менее 1%)</li> <li>Лучший − при рецидиве ДТЗ</li> </ul>	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

<u>Цель</u>: 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 У3-сканировании щитовидной железы

# Морфологическая картина аутоиммунного тиреоидита

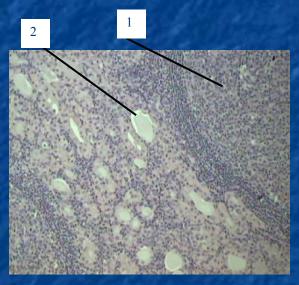
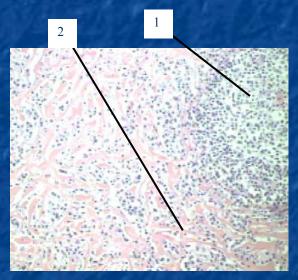


Рис. 1. Морфологическая картина лимфоцитарного XAИТ. 1- лимфоидный фолликул со "светлым"

2 - фолликулы с В-клеточной трансформацией тироцитов.

центром.



- 1- лимфоидный фолликул со "светлым" центром.
- 2 резкая атрофия паренхимы; грубоволокнистый фиброз стромы.

# 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 (↑ TTГ и \cb.T4);

•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.