

Аутоиммунный синдром вторичной иммунной недостаточности: аутоиммунный тиреоидит



**к.мед.н., доцент кафедры внутренних болезней №4
Прилуцкая Ольга Александровна**

Донецк-22.06.2023



Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)

Тиреоидит Хашимото

Лимфоаденоматозный зоб

Лимфоцитарный тиреоидит

Лимфоматозная струма

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из распространенных заболеваний щитовидной железы, с момента описания японским хирургом Хашимото прошло более 100 лет.

АИТ это хроническое органоспецифическое заболевание щитовидной железы, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани, возникающей за счет аутоиммунных факторов (определение ВОЗ)(1)



Хакару Хашимото (1881–1934)



- АИТ – это генетически обусловленное заболевание, реализующееся при воздействии факторов окружающей среды.
- Наблюдения за разнояйцевыми близнецами свидетельствуют об одновременном возникновении у них АИТ в 3 – 9 %, а у однояйцевых близнецов – в 30 -60 % наблюдений. Генетическая предрасположенность к развитию АИТ подтверждается фактом ассоциации его с определенными антигенами системы HLA; чаще с HLA DR3 и DR5. По данным японских исследователей, наибольший риск возникновения АИТ связан с антигенами HLA DQW7. (3)
- Соотношение женщин и мужчин, страдающих АИТ, в возрасте 40 -50 лет составляет 15:1; у детей на 3 :1. АИТ редко встречается у детей младше 4 лет, максимум заболеваемости приходится на середину пубертатного периода. Распространенность АИТ у детей составляет 0,1 – 1,2 %, у женщин старше 60 лет она достигает 10%. (2)



- Экспериментальные и клинические исследования показывают, что длительный прием избыточного количества йода может привести к увеличению частоты АИТ у лиц, имеющих к нему генетическую предрасположенность. Речь идет об очень высоких дозах йода – десятках и сотнях миллиграммов.
- Вместе с тем нет оснований считать, что восполнение нормальной потребности в йоде (100 – 200 мкг/сут) может увеличивать частоту аутоиммунной патологии у здоровых лиц. Доказана стимуляция аутоиммунного процесса в щитовидной железе под влиянием лития, интерферона, воздействия ионизирующей радиации(2)



- Аутоиммунный реакции – важный механизм сохранения стабильности гомеостаза нейроэндокринной системы. Аутоиммунизация – это «иммунологическое реагирование» на антигены собственных тканей. Специфическая защитная реакция на эндо- или экзоантигены характеризуется, с одной стороны, выработкой антител, которые являются эффекторами В – системы иммунитета (гуморальный тип иммунного ответа), с другой – антигенспецифических активных Т – лимфоцитов (клеточный иммунный ответ).
- Клетки – мишени «несут» на мембране два класса антигенов HLA – системы. Их экспрессия увеличивается под воздействием вирусов, избытка йода, радиации, других физических и химических факторов. (4)



- Необходимые условия перехода физиологических аутоиммунных процессов в патологические аутоагрессивные – дисфункция иммунной системы с чрезмерным реагированием на ауто - и перекрестнорегулирующие антигены. Аутоиммунные болезни рассматриваются не как гиперфункция иммунной системы, а как ее дисфункция в связи с недостаточностью регуляторных механизмов.
- При врожденном или приобретенном дефекте активности Т – супрессоров «запрещенные» клоны лимфоцитов выживают, они «заселяют» щитовидную железу и взаимодействуют с органоспецифическими антигенами непосредственно или через хелперы. В результате в процесс вовлекаются В – лимфоциты, продуцирующие антитела. Тиреоидный эпителий повреждается, ткань щитовидной железы инфильтрируется лимфоцитами. Тиреоидные антитела, связанные с лимфоцитами, образуя иммунные комплексы, обуславливающие цитотоксический эффект.(1)



- Считается, что при АИТ базисным процессом повреждения является гуморальный механизм иммунитета, то есть продукция антител к тиреоидным антигенам. Однако инициальную патогенетическую роль играет нарушение в клеточно – опосредуемом звене иммунной системы. Имеется ввиду или дефицит Т – супрессоров, открывший возможность клонирования «запрещенных» В – лимфоцитов, которые продуцируют антитиреоидные антитела, или дефект Т – хелперов, ошибочно презентующих эффекторам иммунной системы собственные тиреоидные антигены.
- Антигенная структура щитовидной железы насчитывает более 10 клеточных и коллоидных антигенов. Но при исследовании гуморального иммунитета при АИТ определяется только четыре тиреоидных антигена: тиреоглобулина (Тг), второго коллоидного антигена (2КА), микросомального антигена (МАГ) и нерецепторного антигена клеточных мембран (НАМ). Также имеется много сообщений о наличии в крови больных АИТ антител, блокирующих или стимулирующих ТТГ – рецепторы и антител к клеткам щитовидной железы. (4)



- Принципиальное различие между гипертрофическим и атрофическим АИТ состоит в том, что при первом сохраняется способность тиреоцитов отвечать на стимуляцию ТТГ – рецептора, при втором – она блокирована специальными антителами, конкурирующими с тиреостимулирующими антителами. Первый – развивается в более раннем возрасте.
- Доказано, что наряду с антителзависимыми и клеточно – опосредованными цитолитическими процессами при АИТ действует механизм тиреоидной деструкции. В тиреоцитах при АИТ выявлены депозиты иммунных комплексов, располагающихся главным образом в области базальных мембран тиреоидных фолликулов. Отмечено повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов.(5)



- Аутоиммунитет связан с генетическими факторами. Определение антигенов гистосовместимости имеет практическое значение, так как позволяет прогнозировать возможность развития различных заболеваний. Выраженная генетическая предрасположенность к АИТ связана с HLA-B8, HL –DR3. С их наличием в фенотипе связывают выраженное подавление функции Т – супрессоров. Большую значимость имеет определение антигенов 2 класса HLA – системы (локусы D и DR). При АИТ частота выявления антигенов DR5 и DR3 повышена, причем его «зобный вариант» ассоциирован с DR5. «Носительство» DR3 предопределяет возможность развития атрофического АИТ. Для гипертрофического более характерны HLA–B8, DR6, DW3.
- У больных АИТ нередко выделяют другие заболевания, которые также имеют аутоиммунную природу (пернициозная анемия, аддисонова болезнь, миастения, идиопатический гипопаратиреоз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка) (4)



- Приведено несколько вариантов классификации АИТ, в основу которых положены различные признаки.

.Классификация хронических тиреоидитов: - АИТ:

- - **Гипертрофическая форма (зоб Хашимото)**
- – **Атрофический форма.**
- - **Фиброзно-инвазивный тиреоидит (Риделя).**
- - **Послеродовой тиреоидит. (2)**



- Говоря, о клинических вариантах течения заболевания, необходимо отметить, что недостаточность АИТ может быть одним из составляющих полиэндокринного синдрома. Наиболее частый вариант сочетания АИТ с первичной надпочечниковой недостаточностью – синдром Шмидта. Полиэндокринные аутоиммунные синдромы разделяются на несколько типов.
- **Тип 1 (синдром APESED или MEDAS).** Надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, АИТ, сахарный диабет типа 1, кандидоз, дистрофия и гипоплазия ногтей и зубной эмали, витилиго, гипогонадизм, алопеция, хронический активный гепатит, аутоиммунный гастрит, синдром мальабсорбции.
- **Тип 2** Сахарный диабет типа 1, надпочечниковая недостаточность, АИТ, алопеция, витилиго, гипопаратиреоз. (5)



- Клинические проявления гипотиреоза прогрессируют постепенно. Нередко вначале обращают внимание лишь на так называемые субъективные жалобы на усталость, быструю утомляемость и снижение физической или умственной активности. Восприимчивость к холоду заставляет излишне тепло одеваться.
- С накоплением веществ (гликозаминогликанов и в первую очередь гиалуроновой кислоты в интерстиции), которые находятся как в свободной, так и в связанной форме, объясняется развитие отека, набухание и разрыхление коллагеновых волокон. Эти изменения прежде всего четко выявляются в коже. Следствием муциноидного отека является общая или региональная отечность (перинефральный или периорбитальный отек, отечность рук, ног). Черты лица грубеют. Объем внутриклеточной жидкости увеличивается на 23 – 27 %. (5)



- В тоже время жалобы на сухость, шероховатость кожи (развивается вследствие гиперкератоза) довольно часты. Бледность кожи и уплотнение дермы и эпидермиса в определенной степени связаны с ухудшением их кровоснабжения и анемией. Может наблюдаться желтушность кожи, вызываемая каротинемией. Снижение секреции потовых и сальных желез вызывает сухость кожи. Волосы становятся ломкими, сухими. Замедляется или даже прекращается их рост. Отмечается выпадение волос (обычно на конечностях и бровях). Ногти растут медленно и становятся толстыми и ломкими. (4)



- Поражения ЦНС проявляются усталостью, сонливостью, замедлением речи, не критичностью к себе и окружающим, эмоциональная неустойчивость, снижение слуха. Иногда преобладают жалобы на головные боли, появляется забывчивость, снижается интерес к различным видам деятельности. Если гипотиреоз прогрессирует, возможно развитие деменции, протекающей с сильным беспокойством. Сознание у таких больных может быть спутано, возможны галлюцинации, мания преследования.
- Изменения со стороны ЦНС особенно заметны при тяжелом и среднетяжелом течении гипотиреоза. Вначале появляются замедленность психических процессов (брадифрения), замедленность движений (брадикинезия), замедленность движений языка (брадилалия), неуклюжая походка, гипомимия (вплоть до амимии), парестезии по типу «ползания мурашек», жжения, покалывания, онемения.



- Хронические воспалительные процессы слизистой носоглотки, развивающейся у больных АИТ с гипотиреозом, вызываются отеком ее, а охриплость голоса является результатом отечности голосовых связок.
- Одними из характерных проявлений тошнота, рвота. В связи с атрофией слизистой желудка и ахлоргидрией могут иметь место нарушения метаболизма витамина В12 с последующим развитием пернициозной анемии.
- Печень занимает центральное место в «превращении» тиреоидных гормонов, участвуя в процессах их дейодирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Частота и выраженность поражения печени прямо зависит от тяжести гипотиреоза. Нередко выявляется жировая дистрофия печени, отмечается дискинезия желчных путей по гипотоническому типу. При тяжелом гипотиреозе процесс идет от гепатоза к гепатиту и циррозу печени.(7)



- **Ультразвуковое исследование щитовидной железы.**
- Кардинальным ультразвуковым признаком аутоиммунных заболеваний щитовидной железы является диффузное снижение эхогенности ткани. Чувствительность этого признака составляет 80 – 85 %, что служит убедительным аргументом в пользу широкого использования УЗИ в комплексной диагностике АИТ. Вместе с тем стоит отметить, что УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ и диффузный токсический зоб, для которого характерны те же эхографические признаки (т. Е. диффузное снижение эхогенности). При атрофической форме АИТ при УЗИ в проекции щитовидной железы определяется очень незначительный объем гипоэхогенной ткани (как правило, меньше 3 мл), что также может быть дифференциально – диагностическим признаком. (8)



- **Антитиреоидные антитела.**
- АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, что было доказано в 1957 году исследователями, обнаружившими антитела к ТГ. Позже у больных АИТ были обнаружены антитела к микросомальному антигену, ко второму коллоидному и клеточно – поверхностному антигенам. Антиген, против которого направлено действие микросомальных антител, представляет собой фермент – тиреопероксидазу. Антитела ко второму коллоидному антигену часто обнаруживаются у больных АИТ и редко при ДТЗ и других заболеваниях щитовидной железы. Этот антиген является нейодированным белком коллоида и отличается от ТГ. Клеточно – поверхностные антитела обнаруживаются у большинства больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Установлена положительная корреляция между уровнем клеточно – поверхностных антител и антител к ТПО.
- У больных АИТ, как правило, отмечается повышенный уровень антител к ТГ, ТПО и редко – повышенный уровень антител к рецептору ТТГ. С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к ТГ и ТПО. Наличие в крови обоих антител в диагностических титрах является серьезным указанием либо на наличие, либо на высокий риск развития аутоиммунной патологии. (7)
- **Пункционная биопсия.**



- Также при постановке диагноза АИТ используют следующие инструментальные и лабораторные исследования, которые не играют решающей роли, а используются скорее как дополнительные.
- **Электроэнцефалография:** снижение амплитуды волн или отсутствием альфа – ритма. При вторичном гипотиреозе – разряды синхронизированных медленных волн, преимущественно тета – диапазона.
- **Электромиография:** снижение амплитуды потенциалов при максимальной по силе произвольном мышечном сокращении, без уменьшения числа следования потенциалов. А также уменьшение длительности активных потенциалов, нарушается градация произвольного сокращения (регистрируется интерференционный тип кривой), активности покоя не отмечается.
- **Исследование синовиальной жидкости:** характеризуется увеличением вязкости, нормальной свертываемостью, отсутствием повышенного количества лимфоцитов.
- **Рентгенологическое исследование костной системы:** могут отмечаться остеопороз, эрозиоподобные изменения в мелких суставах кистей и стоп. А также отсутствие ревматических эрозий или подагрических осложнений в суставах.
- **ЭКГ:** диффузные изменения в миокарде предсердий и желудочков, снижение амплитуды комплекса QRS. Волна P снижается, зазубривается, может быть двуфазной, зубец T – его инверсия, двуфазность, изменение формы, снижение интервала ST. Нарушение автоматизма: синусовая бради - , тахикардия, аритмия, миграция источника автоматизма. Нарушение возбудимости: экстрасистола, нарушение проводимости – частичной атриовентрикулярная блокада, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, блокада ножек пучка Гиса. Отклонение электрической оси влево.(9)



- Диагноз аутоиммунного тиреоидита не может быть поставлен только на основании данных пальпации щитовидной железы. «Большими» диагностическими признаками болезни, сочетание которых позволяет почтавить диагноз , являются:а) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический)б) рост титра антител к ткани щитовидной железы (к тиреоидной пероксидазе, тиреоглобулину)в) ультразвуковые признаки: увеличение объема железы (или ее уменьшение при атрофическом форме), неоднородность структуры и контура, гипер- и гипоэхогенные зоны, поперечная исчерченность, уплотнение ее капсулы; псевдоузлы, которые могут быть следствием лимфоидной инфильтрации



- Лечение АИТ в подавляющем большинстве случаев проводится консервативно. Эффективной патогенетической терапией самого АИТ, как органоспецифического аутоиммунного заболевания в настоящее время не существует. Поэтому лечение АИТ в широком смысле сводится к терапии нарушений функционального состояния щитовидной железы. В гипертиреоидной фазе АИТ теоретически не следует назначать препараты тиреостатиков, а необходимо обходиться симптоматической терапией (б – адреноблокаторы).
- Частым исходом АИТ является гипотиреоз, который требует адекватной заместительной терапии. Доза тироксина, требующаяся для заместительной терапии при гипотиреозе на фоне АИТ, составляет в среднем 1,6 мкг\кг в сутки или 100 – 150 мкг\сут. Традиционно при подборе индивидуальной терапии тироксин назначают с относительно малых доз (12,5 – 25 мкг), постепенно повышая их до достижения эутиреоидного состояния. Такой режим показан пациентам с сопутствующей кардиальной патологией и в возрасте старше 50 лет.



- В настоящее время не существует единого мнения о необходимости использования тироксина при эутиреоидной фазе АИТ. Возможно, назначение тироксина в дозе 50 – 75 мкг\сут (из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела) в указанной ситуации является вполне оправданным. (с учетом клиники)
- За счет торможения секреции ТТГ гипофизом препараты тиреоидных гормонов снижают стимуляцию щитовидной железы и высвобождение антигенов из ее ткани. Блокирование избыточной секреции ТТГ также приводит к обратному развитию зоба или предупреждает его развитие. При наличии эутиреоидного зоба больших размеров необходимо с целью его редукции назначить тироксин в дозе 150 – 200 мкг\сут.



- Показаниями к оперативному лечению больных с гипертрофической формой АИТ являются подозрение на сочетание АИТ с неопластическими процессами в щитовидной железе и большие размеры зоба с объективными признаками сдавления окружающих анатомических структур.



- Лечение послеродового тиреоидита направлено на коррекцию функциональных нарушений щитовидной железы. Поскольку гипертиреоз при послеродовом тиреоидите связан с деструкцией ткани щитовидной железы и пассивным выходом коллоида в кровь, назначение тиреостатиков нецелесообразно и чревато потенциальным риском развития гипотиреоза. Как правило, транзиторный гипертиреоз при послеродовом тиреоидите проходит самостоятельно в течение 3 – 5 недель. Лечение гипотиреоза проводится по обычным канонам. Через 6 месяцев после назначения тироксина следует сделать попытку его отмены и проверить функцию ЩЖ, не менее чем через 4 – 6 нед после отмены лечения. Если функция ЩЖ восстановилась, в дальнейшей терапии тироксином нет необходимости. При наличии гипотиреоза лечение тироксином следует продолжить, а через 3 – 6 мес сделать попытку отменить препарат. У ряда пациенток возможно развитие стойкого гипотиреоза после перенесенного послеродового тиреоидита.



- При высокой активности процессов в щитовидной железе и больших ее размерах в отдельных случаях можно применять иммунодепрессанты стероидного ряда, начиная с суточной дозы, эквивалентной 40 мг преднизолона; однако эффект их неустойчив.
- Экспериментальные и клинические исследования показывают, что длительное употребление чрезмерного количества йода может привести к увеличению частоты АИТ и у лиц, имеющих к нему генетическую предрасположенность. Речь идет об очень высоких дозах йода (десятки и сотни миллиграммов), содержащиеся в таких препаратах, как амиодарон (кордарон), рентген контрастных средствах некоторых антисептиках.
- Адекватность заместительной терапии оценивается по уровню ТТГ, который должен составлять в норме от 0,5 до 4 мЕд / л.
- Первый контроль уровня ТТГ стоит проводить раньше чем через два месяца после начала лечения.
- У лиц пожилого возраста и больных с коронарной патологией возможна повышенным уровнем ТТГ, но не более 7-8 мЕд / л.