

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н.И. Ковалева, Н.А. Корнеева

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолГМУ

Аутоиммунный тиреоидит. Проблемы, этиопатогенез, клиническая картина

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) представляет собой аутоагрессивное заболевание, морфологическим субстратом которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация щитовидной железы с последующим ее разрушением и замещением соединительной тканью; процесс обусловлен аутоиммунизацией тиреоидными антигенами. При АИТ генетическая предрасположенность окончательно не доказана.

Аутоиммунный тиреоидит относится к одной из важнейших и актуальных проблем современной эндокринологии с недостаточной ясностью патогенетических механизмов, отсутствием объективных и надежных методов диагностики, включая иммунологические. В патогенезе могут лежать как нарушения процессов иммунологического контроля, так и изменения в клетках самих эндокринных желез, которые могут быть генетически детерминированы либо индуцироваться внешними факторами: ухудшением экологических условий обитания; дефицитом или избытком йода; радиоактивным загрязнением местности; нарастающей общей аллергизацией населения и инфицированностью его вирусами. АИТ страдают 3-4% населения земного шара. Согласно литературным данным, АИТ чаще встречается у женщин в возрасте 40-50 лет (соотношение женщин и мужчин составляет 10-15:1), но может отмечаться и в более молодом возрасте. Клиническими симптомами являются значительная локальная или диффузная (чаще симметричная) плотность щитовидной железы, умеренные боли. Размеры щитовидной железы (ЩЖ) могут быть различными. В зависимости от размеров железы выделяют: 1) гипертрофическую форму АИТ (ЩЖ диффузно-плотная, ее функция не нарушена или нарушена умеренно — гипотиреоз или тиреотоксикоз); 2) атрофическую форму (ЩЖ никогда не была увеличенной или ранее было некоторое умеренное ее увеличение), в момент обследования ЩЖ уменьшена, отмечается гипотиреоз. АИТ обычно развивается постепенно. Иногда вначале проявляются признаки тиреотоксикоза, генез которого неясен. Он или связан с разрушением фолликулов, или объясняется сочетанием АИТ и диффузного токсического зоба (ДТЗ). Позднее нередко развивается гипотиреоз.

АИТ может сочетаться с другими аутоиммунными болезнями и синдромами: диффузным токсическим зобом, инфильтративной (аутоиммунной) офтальмопатией, миастенией, синдромом Шагрена, витилиго, аллопецией,

лимфоидно-клеточным гипопизитом, коллагенозами. Многие авторы не разграничивают ДТЗ и АИТ, считая, что их клинические проявления составляют единый спектр с нечетким переходом.

Клиническая симптоматика АИТ обусловлена не только местными жалобами, но и дефицитом тиреоидных гормонов, возникающими вследствие этого общеметаболическими сдвигами. С последними связаны различные кардиальные, сосудистые, неврологические, желудочно-кишечные нарушения. В ряде случаев определяющими в клинической картине являются нарушения сердечно-сосудистой системы.

Гипотиреоз прогрессирует постепенно. В основе развития гипотиреоза лежит длительный и выраженный дефицит тиреоидных гормонов со снижением окислительных процессов и термогенеза, накоплением продуктов обмена, что ведет к функциональным нарушениям ЦНС, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем, а также своеобразному слизистому отеку различных тканей и органов, включая слизистый выпот в полости плевры и перикарда.

АИТ является составляющим аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС). АПС - это первичное поражение аутоиммунным процессом двух и более желез. Выделяют АПС первого и второго типа. АИТ входит в АПС-П в виде сочетания АИТ и ДТЗ. Частота встречаемости от 69 до 97%.

Связи между аутоиммунным процессом в щитовидной железе и гематологическими заболеваниями стали изучать в последнее десятилетие, хотя о влиянии некоторых заболеваний ЩЖ на систему гемопоэза известно давно. Особенно заметными эти связи оказались при нарушении функции ЩЖ. При тенденции к гипертиреозу нередко наблюдается эритроцитоз. При выраженном тиреотоксикозе обнаруживаются анемия, лимфоцитоз, лимфаденопатия и увеличение селезенки, а также эозинофилия, гранулоцитопения, тромбоцитопения. Встречаются лимфатические и другие опухоли. Имеются отдельные сведения о сочетании АИТ и аутоиммунных процессов в системе гемопоэза.

Вторичное вовлечение ЩЖ в патологический процесс при генерализованных лимфомах наблюдается нередко - частота поражения среди больных достигает 20%. Лимфомы ЩЖ бывают обычно диффузного типа, нередко лимфоплазматические, часто они возникают на фоне уже имевшегося лимфоцитарного тиреоидита. Нодулярные лимфомы редки. АИТ может сочетаться и с раком ЩЖ.

У беременных женщин достаточно часто определяется повышенный уровень антител к щитовидной железе. При этом обязательно следует оценивать функцию ЩЖ. Если антитела к тиреоидной пероксидазе положительны, то у 20% беременных имеется нарушение функции ЩЖ, и в данном случае мы говорим об АИТ. Отмечено, что у больных, страдающих аутоиммунным тиреоидитом с явлениями гипотиреоза, в период беременности наблюдается спонтанная ремиссия. Однако имеются наблюдения, когда у больных с АИТ, у которых до и в течение беременности отмечалось эутиреоидное состояние, после родов развивались явления гипотиреоза.

У детей от матерей с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе даже при нормальной функции ЩЖ имеется повышенный риск задержки умственного развития.

У 12% женщин имеются в послеродовом периоде те или иные отклонения в состоянии ЩЖ, и лишь у половины из них тиреоидный статус нормализуется спустя 3 года после родов. Данные свидетельствуют о выявлении нового белка - фермента, с помощью которого йод поступает в ЩЖ, - Na-I-simporter (NIS), который, связываясь с Na-K-АТФ-азой, обеспечивает и выделение йода с молоком в молочной железе в период лактации. У людей с АИТ наряду с антителами к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТРО) могут быть антитела и к NIS.

Верификация диагноза при патологии щитовидной железы основывается преимущественно на трех критериях: оценка функционального состояния ЩЖ, морфологические изменения в ней, этиологическая или патогенетическая сущность заболевания.

Единой морфологической классификации АИТ не существует. Принято выделять три гистологических варианта: лимфоидный, лимфоцитарный, фиброзный.

Диагностика АИТ

Лабораторно-инструментальные методы диагностики АИТ включают неспецифические лабораторные и инструментальные тесты, исследование гормонального статуса, иммунного статуса, онкомаркеров, радиоизотопное сканирование (сцинтиграфию), динамическую тиреоидолимфосцинтиграфию, лучевые методы в виде бесконтрастной рентгенографии и пневмотиреоидографии, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, ангиографию, реографию, полярографию, термографию, ультразвуковые методы диагностики, морфологические методы - тонкоигольную биопсию.

Для диагностики заболеваний следует выбирать наиболее значимые в каждом конкретном случае методы. Современные иммунологические исследования с определением титра тиреоидстимулирующих или тиреоидингибирующих антител и Fas-антигена особенно важны для про-

ведения дифференциальной диагностики АИТ, которая только на первый взгляд представляется простой, а суждения многих исследователей о частоте АИТ сильно отличаются, что в значительной степени связано с различной оценкой существующих методов.

Лечение АИТ

Специфической терапии АИТ не существует.

В тиреотоксической фазе АИТ целесообразна симптоматическая терапия р-блокаторами.

На фоне применения тиреостатиков при гипертиреоидной форме АИТ, неправильно трактуемой как диффузный токсический зоб (особенно при значительном увеличении щитовидной железы), уже через 7-10 дней у больных полностью исчезают явления тиреотоксикоза и появляются симптомы гипотиреоза. При истинном диффузном токсическом зобе эутиреоидное состояние развивается не ранее третьей недели от начала лечения. Указанные особенности эффекта тиреостатиков позволяют верифицировать диагноз и адекватно изменить тактику лечения. Сочетание ДТЗ и АИТ медикаментозно ведется тиреостатическими препаратами, соединениями йода, карбонатом лития, перхлоратом калия, Р-блокаторами, терапией радиоактивным йодом. Йодиды в дозе 0,1 мг на кг веса тела угнетают внутритиреоидальный транспорт йода, биосинтез тиронинов и снижают высвобождение тиреоидных гормонов из ЩЖ. Йодиды применяют для лечения тиреотоксического криза и в предоперационной подготовке больных. Традиционно используется раствор Люголя, эффективная доза 2-4 мг йода на 1 кг веса в сутки. Терапевтические дозы йодидов 180-200 мг в сутки. Эффект от применения йодидов проявляется через 2-3 недели и сопровождается снижением уровня Т3 и Т4 в сыворотке крови. По достижении терапевтического эффекта, который сохраняется в течение 10-14 дней, в дальнейшем, несмотря на продолжающийся прием йодидов, ЩЖ ускользает из-под блокады биосинтеза тиреоидных гормонов, поэтому препараты йода не могут применяться в качестве самостоятельного средства терапии в течение длительного времени.

Препараты лития в виде карбоната лития в суточной дозе 900-1500 мг успешно используют для длительного лечения. Литий стабилизирует мембраны и тем самым снижает стимулирующее действие ТТГ и тиреоидстимулирующих антител на ЩЖ, а также содержание Т3, Т4 в сыворотке крови. Для лечения легкой формы тиреотоксикоза целесообразно применение карбоната лития в суточных дозах 900-1200 мг; при средней тяжести - 1200-1500 мг; при тяжелой - 1500-1800 мг. После 3-4-недельной терапии карбонатом лития показатели иммунного статуса имели тенденцию к нормализации независимо от наличия или отсутствия к этому времени ком-

пенсации тиреотоксикоза. Полной компенсации тиреотоксикоза удается достичь, как правило, только у больных с легкими формами заболевания. Через указанное выше время ЩЖ ускользает из-под блокирующего влияния карбоната лития, и отмечается рецидив заболевания, в связи с чем больные нуждаются в переводе на лечение тиреостатиками. Не отмечено существенного влияния карбоната лития на размеры ЩЖ и проявление офтальмопатии.

Тиреостатическая терапия использует тиоамиды (производные имидазола: мерказолил, карбимазол, метимазол) и тиоурацила (пропилтиоурацил). Мерказолил назначают в суточной дозе 60 мг (при легкой форме - 30 мг), пропилтиоурацил - в дозе 400-600 мг в сутки, деля на четыре приема. При нормализации уровня тиреоидных гормонов в крови дозу тиреостатиков снижают до 10-20 мг в сутки для мерказолила и 100-200 мг в сутки для пропилиурацила. В последующем дозы уменьшают до 5-10 мг и 50-100 мг в сутки соответственно (поддерживающая доза) и продолжают лечение в течение 1-1,5 лет. Применение тиреоидных гормонов при гипертиреозе способствует снижению высвобождения антигенов из щитовидной железы, уменьшению секреции ТТГ. Целесообразен прием небольших доз тиреоидных гормонов (0,05-0,1 мг тироксина в день). Доза препарата подбирается с расчетом на поддержание эутиреоидного состояния.

Р-блокаторы являются препаратами, сохраняющими жизнь при тяжелом тиреотоксикозе, тиреотоксическом кризе. Установлено, что они уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин. После введения р-блокаторов уже через час концентрация ТЗ в крови снижается, β-блокаторы не являются средством этиотропного лечения и используются как дополнительная патогенетическая терапия.

При явлениях гипотиреоза назначают препараты гормонов щитовидной железы (L-тироксин). Назначение тиреоидных препаратов, особенно у лиц пожилого возраста, имеющих ИБС, необходимо начинать с небольших доз (25 мкг), увеличивая дозу каждые 2,5-3 недели на 25 мкг под контролем клинической симптоматики и содержания ТТГ в сыворотке крови, добиваясь нормализации его уровня. Контроль уровня ТТГ в сыворотке крови следует проводить не чаще чем через 1,5-2 месяца. Что касается применения препаратов тиреоидных гормонов при АИТ на фоне эутиреоидного состояния, то это спорный вопрос. Лечение АПС полностью основано на заместительной терапии недостаточности пораженных эндокринных желез. Ведение гипотиреоза, особенно при сочетании АИТ и хронической надпочечниковой недостаточности (I - ХНН) на высоких дозах L-тироксина, может спровоцировать декомпенсацию ХНН. На практике необходимо останавливаться на дозах, не достигающих полной заместительной терапии. Терапия недо-

статочности нескольких эндокринных желез требует осторожного подбора всех препаратов.

В попытке повлиять на аутоиммунные процессы, особенно на гуморальный иммунитет в щитовидной железе, длительное время рекомендовалось назначение глюкокортикоидов в достаточно высоких дозах. В настоящее время четко показана неэффективность использования кортикостероидов при АИТ. Глюкокортикоиды назначают только при сочетании АИТ с подострым тиреоидитом, что нередко.

Современным направлением в терапии АИТ является применение препаратов с антиоксидантным действием, к числу которых можно отнести реамберин. Реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. После проведения лечения с помощью препаратов L-тироксина в дозе 50 мг ежедневно в течение 2 месяцев и реамберина 1,5%-ного - 400 мл раствора капельно в течение 15 дней у пациентов наблюдалось значительное улучшение клинических, электрофизиологических показателей. В частности, регрессировали головные боли, уменьшалась отечность периорбитальных областей глазниц и конечностей, улучшались память и внимание, наблюдались признаки реинервации.

Полученные данные позволяют рекомендовать проведение пациентам с аутоиммунным тиреоидитом, гипотиреозом комплексной гормональной, антиоксидантной и метаболической терапии с помощью L-тироксина и инфузионного препарата реамберина.

В последнее время на фоне общего роста аутоиммунных заболеваний обращает на себя внимание частое сочетание эндокринных аутоиммунных патологий, из которых наибольший интерес (в силу частоты проявления) представляет комбинация сахарного диабета I типа и аутоиммунного тиреоидита.

Развитие патологического аутоиммунного процесса при сочетании вышеуказанных заболеваний сопровождается медленно прогрессирующим взаимозависимым нарушением иммунного, эндокринного и метаболического компонентов гомеостаза, неизбежно ведущим к хронизации, утяжелению патологий, развитию осложнений. Традиционная терапия, как правило, не способна полностью устранить данные нарушения, она лишь снижает интенсивность проявлений. Все это предопределяет поиск новых подходов к лечению сочетанных аутоиммунных патологий и подталкивает к необходимости разработки комбинированных методов лечения, воздействующих на основные звенья патогенеза данных заболеваний, т.е. активно и избирательно влияющих на иммунную систему и восстанавливающих нормальное течение метаболических процессов.

Для решения данной задачи предложено использовать иммуномодулятор деринат в комплексном лечении вышеуказанной категории больных. Деринат - иммуномодулятор, влияющий на клеточный и гуморальный иммунитет, стимулирующий репаративные процессы и гемопоэз, обладает противовоспалительным и противоопухолевым действием.

Иммуномодулирующее действие дерината заключалось в статистически достоверном увеличении общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов. Воздействие на систему фагоцитоза проявилось в повышении исходно сниженного фагоцитарного числа и нормализации индекса активации. Рекомендуемые дозы: 75 мг (5 мл 1,5%-ного раствора) внутримышечно взрослым пациентам с интервалом 24-72 часа, всего 3-10 инъекций.

Иммуномодулятор деринат, используемый в комплексном лечении больных с сочетанием аутоиммунных заболеваний, не только активно и избирательно воздействует на иммунную систему, но и восстанавливает нормальное течение метаболических процессов, значительно повышая эффективность базисной терапии.

Однако необходимо отметить, что эффект иммуномодулирующей терапии недостаточно стойкий, в связи с чем возникает необходимость в повторных курсах иммунокоррекции (раз в 3 месяца).

Использование рекомбинированного β-лейкина. В ходе защитных реакций во многом осуществляется посредством растворимых медиаторов, действующих как местно, так и на системном уровне. Данные биологически активные вещества впервые были описаны как посредники межклеточной кооперации лейкоцитов и получили наименование "интерлейкины", а затем более широкое название - "цитокины". Обладая плейотропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует все стороны воспалительной реакции и иммунного ответа. Задача современной иммунотерапии - использовать высокий потенциал ИЛ-1 для лечения заболеваний человека, в первую очередь связанных с нарушениями иммунной и гемопоэтической систем.

Беталейкин выпускается в ампулах по 0,001 мг (1 терапевтическая доза). Курс лечения состоит из 5 инъекций препарата. Аналог беталейкина - лейкомакс выпускается в дозировках 0,15-0,4 мг, курс лечения состоит из 7 инъекций.

Лечение препаратом ИЛ-1 включает в себя принцип иммунозаместительной терапии, когда в организм больного вводится естественный защитный медиатор, обеспечивающий активацию противоинфекционного иммунитета. ИЛ-1 является новым шагом на пути развития фармакологии, восполняет дефицит эндогенных медиаторов иммунитета, в первую очередь самого эндогенного ИЛ-1, и оказывает прекрасное лечебное действие.

Йоддефицитное состояние у беременных и кормящих матерей наблюдается в настоящее время (по данным Международного совещания по проблемам йода в продуктах питания), пищевая суточная потребность составляет 200 мкг (в виде йодида калия или поливитаминных препаратов, содержащих 150 мкг йода). Эффективным является применение комбинации йода с левотироксином.

При гипертрофической форме АИТ и выраженном сдавлении органов средостения увеличенной щитовидной железой рекомендуется оперативное лечение. Хирургическое лечение показано также в тех случаях, когда ранее умеренное увеличение щитовидной железы начинает быстро прогрессировать в объеме (размерах).

Хирургические методы лечения АИТ

Показания к хирургическому лечению АИТ. Определены три группы показаний к операции: онкологические (связанные с риском возникновения и развития злокачественного процесса), хирургические (которые определяются патогенным влиянием гипертрофированной щитовидной железы на окружающие ткани) и показания, обусловленные декомпенсацией иммунопатологического процесса.

Объем операций у больных АИТ определяется показаниями к операции: онкологические - тиреоидэктомия, хирургические - резекция щитовидной железы, а при декомпенсации - удаление максимально измененной ткани органа. Коррекция объема операций производится на основании результатов срочного исследования микропрепарата и морфологии удаленной ткани щитовидной железы. Проведенными исследованиями установлено, что тиреоидэктомия (предельно-субтотальная резекция щитовидной железы) при декомпенсации иммунопатологического процесса устраняет, резко уменьшает патогенное влияние локальной лимфоидной ткани на общую иммунологическую реактивность организма больного.

Перспективным направлением патогенетической терапии заболеваний АИТ считается комплексная терапия, включающая препараты, моделирующие функциональную активность клеток иммунной системы. Для иммунокоррекции в лечении АИТ был применен препарат российского производства милайф фирмы "Диджа", иммуномодулятор и адаптоген растительного происхождения. Доза для взрослого пациента составляла max 400 мг/сут, min 50 мг/сут. Иммунокоррекцию также осуществляли препаратами иммунал и тималин, которые целесообразно сочетать с препаратом милайф при высокой концентрации аутоантител к структурам ЩЖ. Иммунал применяют по 10 капель официального раствора один раз в день в течение 10 дней, затем десятидневный перерыв и повторный курс, количество курсов зависит от степени агрессии про-

цесса. Тималин рекомендуется в дозе 10 мг внутримышечно ежедневно № 10. В зависимости от уровня повышения аутоантител рекомендуется пять схем лечения.

Схема 1. При повышении уровней аутоантител в 2 раза достаточно монотерапии милайфом (рассасывание в полости рта) в дозе 200 мг два раза в день, после завтрака и ужина, в течение 4–5 недель.

Схема 2. При повышении уровня аутоантител в 2–4 раза дополнительно назначается иммунал по 30 капель два раза в 30–50 мл воды (рассасывать в полости рта) в течение 4–5 недель.

Схема 3. При повышении уровней аутоантител в 4–6 раз дополнительно к схеме 2 осуществляется ежемесячное чередование вышеуказан-

ных препаратов по 2 курса каждого. Всего 4 месяца.

Схема 4. При повышении уровней аутоантител в 6–8 раз дополнительно по схеме 3 назначают препараты вилочковой железы, например, тималин по 10 мг ежедневно внутримышечно № 10.

Схема 5. При повышении уровней аутоантител в 8 и более раз проводятся три курса инъекций тималина с интервалом 20 дней одновременно с проведением схемы 3.

Данные схемы лечения сочетаются с коррекцией функционального состояния ЩЖ L-тироксинном в дозе 1,2–1,5 мкг с постепенным увеличением дозы от 12,5 мкг в сутки и использованием вегетотропных и седативных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1996. - 581 с.
2. Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Говюшкин Е.В. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 11–14.
3. Данилова А.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. - Минск, 2005. - 235 с.
4. Данилова А.И. Аутоиммунный тиреоидит: схемы лечения и иммунореабилитация: Метод, рекомендации. - Минск, 1997. - 58 с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г. А., Герасимов Г.А. и др. //Журн. Проблемы эндокринологии. - 2003. - № 6(49). - С. 50–60.
6. Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. - М.: Медицина, 2001. - 281с.
7. Карлович К.В., Мохорт Т.В., Воронцова Т.В. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 19–25.
8. Кондрор В.И. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 1999. - № 1(45). - С. 3–7.
9. Мельниченко Г.А., Лесникова С.В. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 4(50). - С. 47–53.
10. Мишунина Т.М. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 2(50). - С. 15–23.
11. Муковецкий А.В. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 4(50). - С. 10–15.
12. Пинский С.Б. Редкие опухоли и заболевания щитовидной железы. - М.: Медицина, 1999. - 185 с.
13. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. - С.-Петербург, 1996. - 463 с.
14. Свириденко Н.Ю. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2005. - № 1(51). - С. 40–42.
15. Фадеев В.В. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 2004. - № 2(50). - С. 47–53.
16. Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А. // Журн. Проблемы эндокринологии. - 1999. - № 1 (45). - С. 47–54.