

С.К. Туганбекова, Ж.С. Таубалдиева, Г.М. Шаймарданова, С.Б. Иманкулов
АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Казахстан

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ФЕТАЛЬНЫХ ТИРЕОЦИТОВ

Самый большой удельный вес в тиреологии принадлежит заболеваниям, протекающим с гипофункцией щитовидной железы, и продолжающийся рост числа больных гипотиреозом является серьезной проблемой здравоохранения во многих странах.

Щитовидная железа (ЩЖ) является органом, который, по не вполне понятной причине, чаще чем любые другие, подвержен аутоиммунной патологии. Распространенность аутоиммунной патологии ЩЖ хоть и несопоставима с йоддефицитной, но очень высока и именно на долю аутоиммунного тиреоидита (АИТ) приходится до 80% случаев первичного гипотиреоза. Риск заболевания аутоиммунной патологией ЩЖ определяется преимущественно генетической предрасположенностью, вклад которой оценивается как 80%, по сравнению с 20% вкладом окружающей среды, обеспечивающих реализацию этой предрасположенности [1].

Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов, заканчивающейся их разрушением. У больных с АИТ, как правило, отмечается повышенный уровень антител (АТ) к тиреоглобулину, микросомальному антигену (тиреоидной пероксидазе) и лишь редко - повышенный уровень антител к рецептору ТТГ. При хроническом аутоиммунном тиреоидите гистологически обнаруживают диффузную (иногда очаговую) инфильтрацию щитовидной железы лимфоцитами и плазматическими клетками. При этом фолликулы щитовидной железы разрушены и базальная мембрана таких фолликулов разрушена. Для этой патологии характерно наличие больших эпителиальных оксифильных клеток, называемых клетками Гюртле-Ашкенази (онкоцитарная трансформация тиреоцитов). Наряду с лимфоидной инфильтрацией фиксируют очаги фиброза, который по мере длительности заболевания занимает все больший процент в гистологической структуре щитовидной железы [2,3].

Компенсация обменных процессов при гипотиреозе стандартно проводится с помощью синтетических гормонов щитовидной железы, однако возможности полной компенсации ограничены из-за риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и невозможностью учесть точную дозировку гормона по отношению к быстро изменяющимся внутренним факторам.

В последние годы стало появляться все больше данных о том, что заместительная терапия тиреоидными гормонами не лишена существенных недостатков, влияющих на исход лечения пациентов. Так, несмотря на всю простоту заместительной терапии гипотиреоза, оказалось, что по разным причинам у достаточно большой части пациентов, несмотря на прием левотироксина, гипотиреоз остается некомпенсированным. В популяционном исследовании J.V. Parle et al. (2001) изучалась база данных пациентов в одной из областей Великобритании. Среди 18944 зарегистрированных пациентов 146 (0,8%) получали Л-Т4, из них 134 по поводу первичного гипотиреоза. Из последней группы удалось вызвать 97 пациентов и оценить у них уровень ТТГ. В итоге оказалось, что отличающиеся от нормы показатели имели 48% больных, при этом у 27% уровень ТТГ был повышен, а у 21% - понижен. В полной мере переваливать вину на низкую комплаентность больных здесь не пришлось, поскольку было доказано, что уровень ТТГ напрямую зависел от той дозы Л-Т4, которую назначил пациенту врач. Так, уровень ТТГ был выше нормы у 47% пациентов, которым назначалось менее 100 мкг Л-Т4 в день, а ниже нормы у 24% пациентов, получавших более 100 мкг. По данным Колорадского исследования, среди 1525 пациентов, получавших Л-Т4, у 17,6% имел место субклинический гипотиреоз, а у 0,7%, несмотря на прием Л-Т4 – явный гипотиреоз [4].

В настоящее время, с учетом невозможности достижения полной компенсации гипотиреоза путем применения тиреоидных гормонов, обсуждаются перспективы пересадки культуры ткани щитовидной железы [5,6].

В этом плане, учитывая наибольшую патогенетическую адаптированность, более целесообразно изучение возможности применения фетальной трансплантации [7,8,9].

В Национальном научном медицинском центре с 2003 года используется трансплантация фетальных тиреоцитов при первичном гипотиреозе в исходе АИТ. Трансплантация фетальных тиреоцитов производится под ультразвуковым наведением непосредственно в ткань ЩЖ.

В качестве иллюстрации приводим следующий клинический пример:

	16 лет	2002 г.	I-III 2003г	V.2003г
Синдромы:	Йоддефицитное состояние	Беременность	Госпитализация в г. Караганде	ННМЦ
1.Обменно-дистрофический синдром, гипотиреоидная дерматопатия и др.	Антиструмин (не принимала)	Гипотиреоз	ДЗ:Идиопатический Фиброзирующий альвеолит	ДЗ: Аутоиммунный тиреоидит. Гипотиреоз, тяжелой степени, гипопластическая форма
2.Микседематозный полисерозит.		сухость кожи, запоры, сонливость, хриплый голос, снижение памяти.	Экссудативный плеврит, перикардит, претибиальная микседема (плотные отеки)	
Лабораторная диагностика:			Тироксин 28,6 (н 54-156) Трийодтиронин 0,48 (н 1.0-2.8) Тиреотропный гормон 54,0 (н 0.23-3.4)	
Инструментальная диагностика:			УЗИ: Гипоплазия щитовидной железы. КТ: Гипоплазия щитовидной железы (левая доля 2,0 x 0,9 x 0,9, правая доля четко не дифференцируется)	

Рисунок 1 - Схема истории болезни больной Ж.Б. за 6 месяцев до ТФТ

Из анамнеза: В подростковом периоде неоднократно эндокринологами по месту жительства рекомендовались к приему препараты йода – по видимому, в этот период у девочки были проявления выраженного йододефицита, но прием йода был эпизодическим и кратковременным. В 2002 г. во время беременности был диагностирован гипотиреоз, назначенный Л-тироксин принимала нерегулярно, а после родов и вовсе прекратила. Через 3-4месяца после родов у больной нарастание клинические гипотиреоза, что при отсутствии заместительной терапии привело к развитию микседематозного полисерозита (со скоплением жидкости в перикарде, плевральных полостях). Начатая заместительная терапия Л-тироксином значительно улучшила состояние больной – лечение проводилось в терапевтическом отделении РКБ, больная была выписана в удовлетворительном состоянии на 175 мкг Л-тироксина/сутки.

С учетом изначально гипоплазированной щитовидной железы, подтвержденной УЗИ и компьютерной томографией, тяжелым течением гипотиреоза, субкомпенсированным на фоне приема 175 мкг Л-тироксина, 30.10.03. больной была проведена трансплантация фетальных тиреоцитов.

1. Больная Ж., 1973 г.р., находилась на стационарном лечении в терапевтическом отделении №4 с 13.10.03 г. по 03.11.03 г. (на рисунке 1 представлена схема истории болезни в мае 2003 года, за 6 месяцев до ТФТ, была выписана на дозе Л-тироксина 175 мкг/сутки).

Клинический диагноз: Аутоиммунный тиреоидит, гипопластическая форма. Гипотиреоз, тяжелой степени тяжести, в стадии медикаментозной субкомпенсации.

Сопутствующий диагноз: Гипотиреоидная кардиомиопатия. НК 0-1ст.

Проведенное обследование:

ОАК от 14.10.03: Нв – 94 г/л, Эритроц. - 3,02 x 10¹²/л, Ц.п. – 0,86, Лейкоциты – 5,9 x 10⁹/л, п/я – 2%, с/я – 55%, Эоз. – 2%, моноциты- 11 %, Лимф.- 28 %, плазматические – 2%, СОЭ – 14 мм/ч, ССГЭ – 29,5 пг.

БАК от 14.10.03: общий белок- 68,91 г/л, мочевины- 3,70 ммоль/л, креатинин- 83,7 мкмоль/л, глюкоза – 3,85 ммоль/л, кальций общ. – 2,1 ммоль/л, калий – 4,56 ммоль/л, натрий – 143 ммоль/л, фосфор – 1,5 ммоль/л, АЛТ - 0,17 мккат/л, АСТ – 0,31 мккат/л, билирубин общ.-8,75 мкмоль/л, билирубин пр.- 0,0 мкмоль/л, тимоловая проба – 7,1 Ед., общий холестерин – 6,92 ммоль/л, ЛПВП – 1,07, ЛПНП – 4,23 ммоль/л, Триглицериды – 4,05 ммоль/л

Иммуноферментный анализ на гормоны от 15.10.03.: Тироксин (Т₄) общий – 45,5 (норма 54 –156нмоль/л), трийодтиронин (Т₃) общ. - 2,4 нмоль/л (норма – 1,0-2,8 нмоль/л), Тиреотропный гормон (ТТГ) - 28,08 (норма 0,23 – 3,4 мкМЕ/мл).

УЗИ щитовидной железы от 14.10.03: Правая доля: глубина 1,05 см, ширина 1,2см, длина 3,0см. Контуры ровные, эхоструктура неоднородная с наличием включения изоэхогенной структуры размером 0,3 x 0,65 см, диффузно изменена. Объем доли

2,02 см³. Перешеек 0,18см. Левая доля: глубина 1,1см, ширина 1,55см, длина 2,8см, контуры ровные, экоструктура неоднородная; с наличием включения без четкой капсулы изоэхогенной структуры, диаметром 0,7 см. Объем доли 2,57 см³. Объем железы 4,59 см³. Форма железы не изменена.

Заключение: Гипоплазия щитовидной железы, диффузные изменения паренхимы.

УЗИ щитовидной железы от 31.10.03.: В области трансплантации тиреоцитов очаговой эхопатологии не выявлено.

Компьютерная томография щитовидной железы от 20.10.03: Левая доля щитовидной железы уменьшена в размерах (2,0 x 0,9 x 0,9 см), структура однородная, плотностью + 47 ед. Н. Правая доля щитовидной железы четко не дифференцируется. Лимфатические узлы шеи не увеличены.

Заключение: КТ-признаки гипоплазии щитовидной железы.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки от 16.10.03: Легочный рисунок деформирован по ретикулонодулярному типу по всем легочным полям. Видны участки эмфиземы. Корни легких структурны. Видимые синусы неглубокие, плевра уплотнена. Тень сердца смещена влево, талия сглажена. **Заключение:** Р-картина ретикулонодулярного пневмосклероза.

ЭКГ от 14.10.03.: Ритм синусовый с ЧСС 61 в мин. Вертикальное положение ЭОС.

Эхокардиографическое исследование от 14.10.03.:

Полости не расширены. Клапаны интактны. Глобальная и локальная систолическая функция миокарда сохранена. В «ДОРР» режиме потоки ламинарные.

Заключение: Клапанной патологии не выявлено.

но. Глобальная и локальная систолическая функция миокарда сохранена.

При повторной госпитализации в октябре 2003 года пациентке была проведена трансплантация фетальных тиреоцитов.

После трансплантации фетальных тиреоцитов 30.10.03. доза Л-тироксина снижалась на 25 мкг еженедельно. В контрольных анализах через 3 месяца уровень Т3, Т4 и ТТГ в пределах нормы на фоне приема заместительной дозы Л-тироксина 100 мкг/сутки.

С целью уточнения характера структурных изменений была проведена пункционная биопсия ЩЖ у пациентки с АИТ до и после трансплантации фетальных тиреоцитов.

На рисунке 2 представлена морфологическая картина гипотрофической формы аутоиммунного тиреоидита, где наблюдается диффузное замещение паренхимы гиалинизированной соединительной тканью, содержащей лимфоидные элементы с примесью плазматических клеток. Это исследование проведено до трансплантации фетальных тиреоцитов.

Повторная пункционная биопсия щитовидной железы через 6 месяцев выявила следующие изменения цитологической картины. Сохраняется лимфоидная инфильтрация железы, с одновременной пролиферацией клеток фолликулярного эпителия. Морфологическая картина представлена на рисунке 3.

Морфологическое исследование пунктата щитовидной железы через 12 месяцев после трансплантации фетальных тиреоцитов показало, что лимфоидная инфильтрация стала незначительной, идет активная пролиферация фолликулярного эпителия. Результат представлен на рисунке 1.

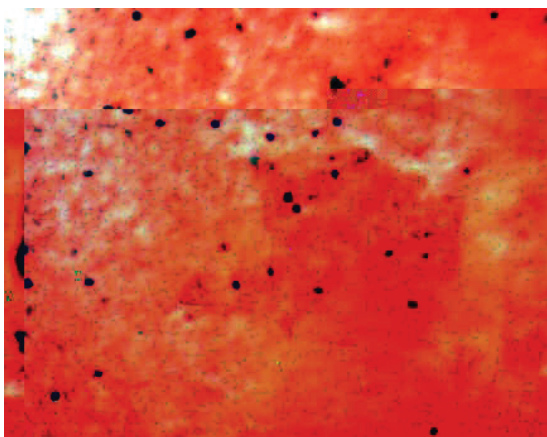


Рисунок 2 - Аутоиммунный тиреоидит (до ТФТ). Большое количество коллоида оранжевого цвета, диффузная инфильтрация лимфоцитами. Окраска по Папаниколау x100

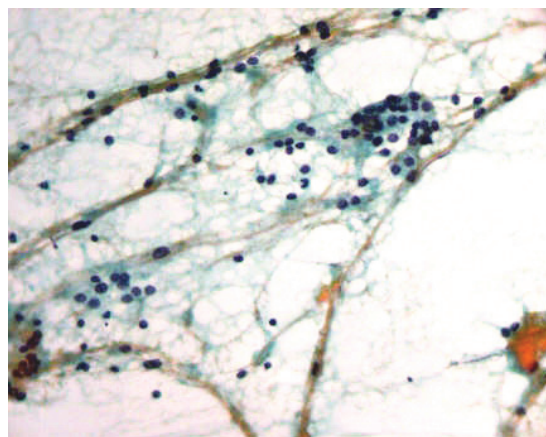


Рисунок 3 – Аутоиммунный тиреоидит. Инфильтрация лимфоцитами, пролиферация фолликулярного эпителия. Окраска по Папаниколау x 400

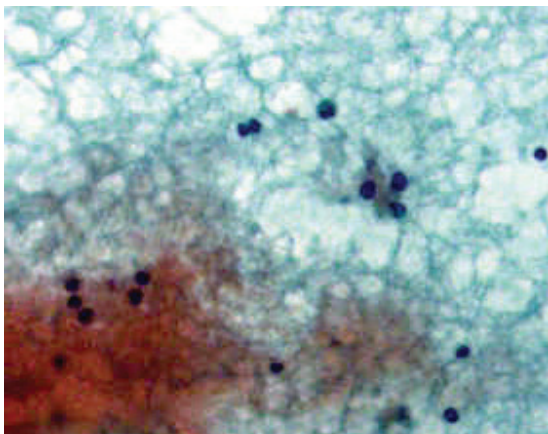


Рисунок 4 – Аутоиммунный тиреоидит. Незначительная инфильтрация лимфоцитами. Окраска по Папаниколау x 400

Таким образом, представленная динамика структурных изменений в ткани щитовидной железы после трансплантации фетальных тиреоцитов позволяет говорить об эффективности данного метода лечения, обладающего регенеративными возможностями постепенного восстановления структуры щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. - М., 2002. – 218 с.
2. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы. - М.: Медицина. 2000. - 417 с.
3. Котова Г.А. Болезни органов эндокринной системы. Под редакцией Дедова И.И. - М.: Медицина.- 2002. - 277 с.
4. Parle J.V., Franklyn J.A., Cross K.W. et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin concentration in the elderly in the UK // Clin. Endocrinol. – 1991. – Vol. 34.- P. 77-83.
5. Брюховецкий А.С., Иконников Д.Г., Градобоев В.Н. и др. Применение высоких технологий в клеточной пересадке // Пересадка фетальных клеток и тканей. - 1998 – Т.126, прилож.1 – С.193-196.
6. Скалецкий Н.Н., Онищенко Н.А.. Клеточная пересадка: достижения и перспективы // Вестник клеточной заместительной терапии и искусственных органов. – 2001. – № 3 – 4. – С. 94 – 102.
7. Куликов А.В., Жданов Р.И. От пересадки генов к пересадке клеток и тканей: генно-клеточная и клеточная терапия. Пересадка фетальных тканей в иммунопривилегированные участки организма как способ компенсации экспериментальной патологии // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2000. – № 1. – С. 42 – 47.
8. Зонов А.В., Самарин Д.М., Думан А.И. и др. Опыт применения трансплантационной фетальной терапии (ПФТ) в экстренной хирургии. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (Приложение 1). – 1998. – С. 130-133.
9. Touraine J.L., Laplace S., Rezzoug F. et al. The place of fetal liver transplantation in the treatment of inborn errors of metabolism // J Inherited Metabolic Disease. – 1991. - Vol.14. - P. 619-626.