

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

А. А. Ларина, О. С. Шаповальянц, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) являются довольно редкой патологией и представляют собой аутоиммунное поражение двух и более эндокринных желез, характеризующиеся полиорганной недостаточностью. Аутоиммунные полигландулярные синдромы представлены большим спектром аутоиммунных заболеваний и подразделяются на АПС 1-го типа, более редкий тип, встречающийся в детском возрасте, и АПС 2-го типа, включающий в себя надпочечниковую недостаточность, АПС 3-го типа без нее.

Манифестация АПС 1-го типа происходит в детском возрасте, тогда как развитие АПС 2-го типа приходится на третье и четвертое десятилетие жизни. АПС 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний эндокринных желез, развивающееся у взрослых и характеризующееся отсутствием нарушения функции коры надпочечников. В клинической картине АПС 2-го и 3-го типов отсутствуют различия за исключением наличия в первом случае надпочечниковой недостаточности. АПС 4-го типа является редким синдромом, характеризующимся хронической первичной надпочечниковой недостаточностью в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями, исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типов. Чаще манифестация АПС взрослых происходит с развития одного из основных компонентов синдрома (хроническая надпочечниковая недостаточность, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1-го типа). В редких случаях развитие заболевания начинается с изолированного появления второстепенных признаков (витилиго, алопеция). В данной публикации описывается клинический случай пациента с АПС 3-го типа, характеризующийся манифестацией с витилиго в раннем возрасте, и последующим развитием сахарного диабета 1-го типа и болезни Грейвса. Помимо этого у пациента можно предположить аутоиммунную природу в развитии первичного бесплодия и прогрессирующем течении диабетической нефропатии. Таким образом, при наличии у пациентов одного аутоиммунного заболевания необходимо проведение комплексного обследования для исключения других проявлений аутоиммунных полигландулярных синдромов.

Ключевые слова: аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых, аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Грейвса, витилиго

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POLYGLANDULAR SYNDROME OF ADULTS

A.A. Larina, O.S. Shapoval'yants, N.V. Mazurina, E.A. Troshina

Endocrinological Research Centre

Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) are rare endocrinopathies characterized by the coexistence of at least two glandular autoimmune diseases. APS comprise a wide spectrum of autoimmune disorders and are divided into a very rare juvenile (APS type 1) and a more common adult type with (APS 2) or without adrenal failure (APS 3). The first clinical manifestations of APS 1 usually occur in childhood whereas APS 2 mostly occurs during the third and fourth decades of life. The third type has been described in adults that, contrary to types 1 and 2, does not involve the adrenal cortex. No clinical differences between types 2 and 3 have been described except the absence of adrenal failure. Type 4 APS is a rare syndrome characterized by the combination of autoimmune conditions not falling into the above categories. It consists of adrenal failure with one or more minor autoimmune disorders barring major components of type 1 and 2 APS. Usually, autoimmune polyendocrine syndrome of adults manifests itself as one of the major autoimmune diseases (such as adrenal failure, Grave's disease, or type 1 diabetes) and minor autoimmune disorders (vitiligo, alopecia) preceding the development of autoimmune deficiency of major endocrine glands. This article describes a patient with type 3 APS, who developed type 1 diabetes, Grave's disease and vitiligo. The development of the syndrome started from vitiligo in the childhood. Moreover, the patient suffered primary sterility and presented with progressive diabetic nephropathy of autoimmune origin. It is concluded that patients with a single autoimmune component of polyendocrine syndrome should be screened to exclude other autoimmune endocrine disorders.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome of adults, APS 3, type 1 diabetes mellitus, Graves' disease, vitiligo

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) являются довольно редкой патологией и представляют собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез, характеризующиеся полиорганной недостаточностью. Согласно Российской классификации, выделяют 2 типа АПС: 1-й и 2-й [1].

АПС 1-го типа представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, манифестирующее в детском возрасте и характеризующееся наличием клинической триады: хронического кандидоза кожи и

слизистых оболочек, гипопаратиреоза и хронической надпочечниковой недостаточности.

АПС 2-го типа является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью (ассоциация с экспрессией генов HLA II — DR3/DR4, CTLA-4, манифестирует чаще в возрасте 30—40 лет с преобладанием женского пола (3—4:1). Этот синдром характеризуется наличием в 100% случаев хронической первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит или болезнь

Грейвса) — синдром Шмидта; и/или в сочетании с сахарным диабетом (СД) 1-го типа — синдром Карпентера. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипертрофический гипогонадизм, витилиго, алопеция, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия [1].

Вместе с тем в клинической практике часто встречаются случаи, когда у больных в зрелом возрасте имеется сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний при отсутствии хронической надпочечниковой недостаточности. В Российской классификации такое сочетание аутоиммунных заболеваний не включено в понятие АПС.

В зарубежной классификации выделяют еще 2-го типа АПС, манифестирующих во взрослом возрасте: 3-й и 4-й, отличающихся от АПС 2-го типа лишь по клинической симптоматике.

Впервые указанная классификация АПС была представлена Neufeld и Blizzard в 1980 г.; в ней на основании клинических данных выделяли 4 типа АПС. Модифицированная итальянскими учеными С. Betterle и R. Zenchette [2] в 2001 г. классификация используется по настоящее время.

АПС 3-го типа представляет собой синдром, при котором развивается аутоиммунное поражение щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит/диффузный токсический зоб/эндокринная офтальмопатия/идиопатическая микседема) в сочетании с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, исключая нарушение функции коры надпочечников и гипопаратиреоз.

Согласно оригинальной классификации Neufeld и Blizzard (1980), дополненной Betterle и соавт. [2], выделяют аутоиммунное заболевание щитовидной железы в сочетании:

- с СД 1-го типа (тип 3a);
- с атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом (тип 3b);
- с витилиго, алопецией (тип 3c);
- с системной красной волчанкой и другими васкулитами, антифосфолипидным синдромом (тип 3d).

Наконец, АПС 4-го типа включает в себя наличие хронической первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с одним или несколькими второстепенными аутоиммунными заболеваниями (гипогонадизмом, атрофическим гастритом, целиакией, пернициозной анемией, миастенией, алопецией, витилиго), исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типов (кандидоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1-го типа) [2].

Больной С., 29 лет, обследован в отделении терапии с группой ожирения ФГУ ЭНЦ по поводу жалоб на потливость, ощущение дрожи во всем теле, сердцебиение, общую слабость.

Из анамнеза известно о наличии хронических заболеваний: мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, желчно-каменной болезни. Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена.

Заболевание манифестировало в возрасте 12 лет с возникновением витилиго. Больной отметил появление участков депигментации в паховой области. Ухудшение течения витилиго отмечено на фоне стресса в возрасте 23 лет, когда произошло распространение участков депигментации по всему телу (после ожогов, порезов и травм на шею, лицо, туловище и конечностях). В возрасте 22 лет диагностирован сахарный диабет 1-го типа, который манифестировал типичной клинической картиной (в течение предшествующих 3 мес отмечались уменьшение массы тела, полиурия, полидипсия, развитие кетоацидоза). Исследование аутоантител к ICA, IAA, GAD не проводили. При установлении клинического диагноза назначена инсулинотерапия человеческими генно-инженерными инсулинами, с 2006 г. больной переведен на аналоги инсулина. На момент поступления получал новорапид по 8—10 ЕД перед основными приемами пищи, левемир по 10 ЕД утром и вечером; на фоне терапии отмечалась компенсация заболевания. Уровень гликированного гемоглобина составил 5,7%.

С 2006 г. у больного появились жалобы на сердцебиение, выраженную потливость, ощущение дрожи во всем теле. В 2007 г. при обращении за медицинской помощью по месту жительства диагностирован диффузный токсический зоб, на-

значена тиреостатическая терапия: тирозол в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение года до 5 мг/сут. Далее в течение 3 лет больной принимал тирозол в дозе 5—10 мг с периодической самостоятельной отменой препарата, на фоне чего стойкой ремиссии не отмечалось.

При поступлении в ФГУ ЭНЦ объективно при осмотре общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 21,8 кг/м². Участки депигментации на шее, лице, туловище и конечностях. Оволосение по мужскому типу. Артериальное давление 100/65 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 90 в минуту. Щитовидная железа увеличена, плотноэластической консистенции, смещается, безболезненна.

При обследовании, по данным лабораторных исследований, выявлена декомпенсация тиреотоксикоза: уровень тиреотропного гормона (ТТГ) 0,002 (0,23—3,4) мкМЕ/мл, свободного тироксина 17,4 (10,0—23,2) пмоль/л, свободного трийодтиронина 5,8 (2,5—5,5) пмоль/л, в связи с чем доза тирозола увеличена с 10 до 30 мг/сут. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы, объем железы 49,5 мл, узлов нет, имеются эхографические признаки аутоиммунного поражения.

С учетом рецидивирующего характера заболевания, длительности приема тиреостатиков (3 года) и бесперспективности дальнейшей консервативной терапии больному показано оперативное лечение. В хирургическом отделении ФГУ ЭНЦ выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Подобный объем операции исключает любую возможность рецидива тиреотоксикоза. При проведении операции в меньшем объеме имеется высокий риск сохранения тиреотоксикоза или отдаленного его рецидива.

В 1-е сутки после операции назначена заместительная терапия левотироксином — эутирокс 125 мкг/сут (из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела), что соответствует полной заместительной дозе. Одномоментное назначение тиреоидных гормонов в указанной дозе обусловлено длительно предшествующим тиреотоксикозом и адаптированностью сердечно-сосудистой системы к высокому уровню тиреоидных гормонов.

Также в связи с развитием послеоперационного гипопаратиреоза (снижение уровня общего кальция — 1,89 (2,15—2,55) ммоль/л, ионизированного кальция — 0,93 (1,03—1,29) ммоль/л; симптомы Хвостека, Труссо отрицательные) назначена терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D (кальций-D₃ Никомед по 1 таблетке 3 раза в сутки; этальфа по 0,75 мкг 2 раза в сутки). Учитывая возможный транзиторный характер гипокальциемии, в дальнейшем пациенту рекомендовали постепенное снижение дозы препаратов кальция и витамина D под контролем уровня общего и ионизированного кальция.

При обследовании с целью определения наличия и выраженности осложнений СД выявлена диабетическая нефропатия на стадии протеинурии (белок в суточной моче 0,20 (0,03—0,14) г/сут. Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD) 110 мл/мин на 1,73 м². При осмотре офтальмологом выявлена непролиферативная стадия диабетической ретинопатии обоих глаз.

Учитывая небольшую длительность (7 лет) СД, тщательный контроль уровня гликемии (HbA_{1c} 5,7%), отсутствие артериальной гипертензии, несоответствие степени поражения глаз и степени поражения почек (непролиферативная ретинопатия обоих глаз и выраженная протеинурия), можно предположить наличие аутоиммунного компонента в поражении почек.

По месту жительства у больного также диагностирован хронический аутоиммунный гепатит, при обследовании в ФГУ ЭНЦ достоверных данных, подтверждающих это, не получено.

С учетом наличия множественной аутоиммунной патологии проведено дополнительное обследование с целью определения наличия других компонентов АПС. Для оценки функции коры надпочечников исследована экскреция свободного кортизола в суточной моче; при этом снижения уровня кортизола не выявлено. При обследовании с целью определения наличия целиакии маркеры целиакии (антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе) не обнаружены.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, выявлены гаплотипы HLA II-DRB1*01; DRB1*0404; DQA1*0101; DQA1*0301; DQB1*0501; DQB1*0302. Присутствие гаплоти-

пов DQA1*0301; DQB1*0302 и в особенности DRB1*0404 является предиктором развития аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточности независимо от наличия СД 1-го типа. В связи с этим больному рекомендовано ежегодное исследование уровня свободного кортизола в суточной моче [3—5].

При обследовании больного в 2009—2010 гг. по поводу бесплодия в спермограммах выявлена астенотератозооспермия. При обследовании в ФГУ ЭНЦ выявлен уровень тестостерона 23,6 (11—33,5) нмоль/л, фолликулостимулирующего гормона 3,6 (1,6—9,7) ЕД/л, лютеинизирующего гормона 5,7 (2,5—11) ЕД/л. Консультирован урологом-андрологом, который ввиду отсутствия возможности исключить развитие в дальнейшем первичного гипергонадотропного гипогонадизма в рамках АПС рекомендовал использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, с учетом отсутствия хронической надпочечниковой недостаточности сформулирован следующий клинический диагноз: АПС 3-го типа; состояние после тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса; первичный гипотиреоз; медикаментозная компенсация; послеоперационный гипопаратиреоз; СД 1-го типа, тяжелого течения, компенсация; диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз; диабетическая нефропатия на стадии протеинурии; витилиго; первичное бесплодие; мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, ремиссия; желчно-каменная болезнь.

В приведенном клиническом случае описано развитие болезни Грейвса и СД 1-го типа в рамках аутоиммунного полигландулярного синдрома 3-го типа.

Редко, в тех случаях, когда АПС манифестирует с одновременного развития двух аутоиммунных заболеваний и более, чаще при АПС наблюдается манифестация одного заболевания: хронической первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона), хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса или СД 1-го типа. По данным зарубежных исследований, клинические проявления диффузного токсического зоба и СД 1-го типа часто предшествуют манифестации надпочечниковой недостаточности в рамках развития АПС у взрослых.

Подсчитано, что у больных, имеющих одно аутоиммунное заболевание, в 25% случаев в течение жизни происходит развитие второго. А у пациентов с болезнью Аддисона манифестация других аутоиммунных заболеваний происходит в 50% случаев. Установлено, однако, что при наличии изолированного хронического аутоиммунного тиреоидита последующее развитие клинической картины АПС происходит только в 1% случаев [6].

В редких случаях заболевание начинается с изолированного появления второстепенных признаков (витилиго, пернициозной анемии, овариальной дисфункции, алопеции, хронического атрофического гастрита). В описанном нами клиническом наблюдении развитие заболевания началось именно с витилиго. Этиология и патогенез витилиго сложны и окончательно не уста-

новлены, и чаще всего имеют мультифакториальный характер.

Необходимо информировать пациентов о возможности присоединения в течение жизни других аутоиммунных заболеваний — компонентов АПС, в первую очередь хронической надпочечниковой недостаточности. На доклиническом этапе при наличии нормальных или пограничных показателей уровня свободного кортизола в суточной моче возможно проведение нагрузочных тестов с синтетическим аналогом АКТГ — тетракозактидом (С-инактен депо). Для своевременного выявления СД необходим регулярный контроль уровня гликемии и при необходимости проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе. Для оценки функции щитовидной железы проводится исследование уровня ТТГ, при необходимости уровню свободного тироксина и свободного трийодтиронина.

С целью верификации факторов риска развития тех или иных компонентов АПС возможно исследование серологических маркеров: аутоантител к тиреопероксидазе и аутоантител к рецептору ТТГ; аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) и глутаматдекарбоксилазе (GAD); антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG IgA), глиадину.

Принимая во внимание желание пациента иметь детей, ему рекомендовали генетическое консультирование. Особое значение имеет генетическое консультирование семьи больного и информирование о риске рождения больного ребенка при АПС 1-го типа, так как он имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Терапия отдельных компонентов АПС не отличается от таковой при изолированном заболевании, однако необходимо учитывать некоторые особенности лечения. Суточная доза препаратов при терапии глюкокортикоидами обычно составляет не более 30 мг/сут; при терапии минералокортикоидами — от 50 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг/сут.

При одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначают терапию минерало- и глюкокортикоидами, поскольку тиреоидные гормоны способны вызывать декомпенсацию хронической надпочечниковой недостаточности, усиливая метаболизм глюкокортикоидов в печени. Вместе с тем при декомпенсированной хронической надпочечниковой недостаточности может отмечаться компенсаторное транзитное повышение уровня ТТГ, не требующее начала терапии L-тироксина. У больных СД 1-го типа тенденция к учащению гипогликемических состояний и необходимость уменьшения доз инсулина на фоне прежней физической активности и привычного питания часто являются первыми признаками манифестации хронической надпочечниковой недостаточности. По мере компенсации глюкокортикоидной недостаточности потребность в инсулине у таких больных возрастает.

Таким образом, при наличии у пациентов одного аутоиммунного заболевания необходимо проведение комплексного обследования для исключения других проявлений АПС.

Сведения об авторах:

ФГУ Эндокринологический научный центр Минздрава России

Отделение терапии с группой ожирения

Ларина Анна Александровна — клинический аспирант; e-mail doc.larina@gmail.com

Шаповальянц Ольга Сергеевна — клинический ординатор.

Мазурина Наталия Валентиновна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр.

Трошина Екатерина Анатольевна — д-р мед. наук, зав. отделением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. М. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 937—943.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) ACTA BIO MEDICA 2003; 74: 9—33.
3. Erichsen M., Løvås K. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: Observations from a Norw. Reg. J. Clin. Endocr. Metab. 2009; 12: 4882—4890.
4. Kahaly J. G. Polyglandular autoimmune syndromes. Europ. J. Endocrinol. 2009; 161 (1): 11—20.
5. Myhre A., Undlien D., Løvås K. Autoimmune adrenocortical failure in norway qutoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. J. Clin. Endocr. Metab. 2002; 87 (2): 618—623.
6. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr. Rev. 2002; 23: 327—364.

Поступила 31.05.11