

ЛИТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф., Люлько А.В., Серняк П.С. Пузырно- и уретро-генитальные свищи у женщин. – Киев, 1991. – 120 с.
2. Возіанов О.Ф., Люлько О.В. Атлас-керівництво з урології: У 3 т. – 2-е вид., переробл. та доп. – Дніпропетровськ, 2001. – 674 с. – Т. 2. – С 179.
3. Григорьян А.С., Паникаровскич В.В., Хамраев Т. и др. // Матер. 1-й Междунар. конф.: Современные подходы к разработке эффективных перевязочных средств и полимерных имплантатов. – М., 1992. – С. 209 – 210.
4. Пасечніков С.П., Романенко А.М., Циц О.В. // Урологія. – 2003. – № 1. – С. 26 – 29.
5. Хинман Ф. Оперативная урология: Атлас / Пер. с англ. – М., 2001. – С. 611 – 612.
6. Agus G. B., Bono A. V., Mira E., et al. // Int. Surg. – 1996. – №8. – P. 316 – 319.
7. Brandt F.T., Lorenzato F.R., Albuquerque C.D. // J. Amer. Coll. Surg., 1998. – V. 186. – P. 645.
8. Fahlencamp D. // Medical Tribune Clinic Dialog. – 1998. – № 35. – P. 317.

ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ I ТИПА

*А.В. Древаль, Т.С. Камынина, О.В. Нечаева, Р.С. Тишенина
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия*

Полигландулярные аутоиммунные синдромы (ПАС), рассматриваемые в рамках иммунной эндокринопатии, характеризуются первичным, возникающим в различной последовательности, поражением двух или более периферических эндокринных желез, сопровождающимся их гипофункцией, которая обусловлена дефицитом соответствующих гормонов вследствие полной или частичной тканевой деструкции аутоиммунного генеза, что подтверждается обнаружением идентичных гистологических изменений (лимфоплазматитарной инфильтрации) во всех пораженных эндокринных органах [1, 2, 3, 4, 5].

Эндокринные аутоиммунные заболевания нередко сочетаются с неэндокринными аутоиммунного генеза. Различают три типа ПАС, дифференцируемых на основании клинко-иммуногенетических критериев. Выделяют ПАС-I (Whitaker-синдром), главными компонентами которого являются гипопаратиреоз, хронический слизисто-кожный кандидоз (ХСКК), первичный гипокортицизм [1, 2, 3, 4]. ПАС-II (синдром Шмидта) характеризуется сочетанием первичного гипотиреоза, гипокортицизма с сахарным диабетом I типа (СД 1), аутоиммунным гипофизитом, гипогонадизмом [4, 9]. ПАС-III диагностируется при выявлении СД 1 в комбинации с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, пернициозной анемией, витилиго, алопецией [9]. С позиций генетики аутоиммунные эндокринные компоненты ПАС являются генетически детерминированными заболеваниями. Об этом свидетельствуют результаты семейных генетических исследований. Вирусной инфекции принадлежит роль лидирующего внешнего фактора, инициирующего аутоиммунную атаку в отношении органов-мишеней у индивидуумов, генетичес-

ки предрасположенных к полигландулярной направленности нарушения Т-клеточного иммунитета. Прогрессирование заболевания обусловлено вторичной продукцией антител, действие которых направлено против антигенов, высвобождаемых поврежденными тканями [9, 11].

Приводим клиническое наблюдение редко встречающегося в российской популяции ПАС-I.

Больная И., 1963 г. р., проживающая в Московской области, находилась на стационарном лечении в отделении терапевтической эндокринологии МОНИКИ с 13.10 по 29.10.04. Диагноз при поступлении: хронический гипокортицизм аутоиммунного генеза средней степени тяжести в фазе декомпенсации. Первичный гипотиреоз (как следствие аутоиммунного тиреоидита, нормотрофический вариант) средней степени тяжести в фазе медикаментозной субкомпенсации. Тотальная алопеция. Хронический атрофический гастрит в стадии ремиссии. Дисменорея.

Госпитализирована с целью углубленного клинико-гормонального обследования по поводу первичного гипокортицизма, гипотиреоза, подбора адекватной гормональной заместительной терапии, а также верификации клинически предполагаемого диагноза еще одного аутоиммунного эндокринного заболевания – хронического гипопаратиреоза. При поступлении предъявляла жалобы на прогрессирующее снижение массы (на 10 кг за год), двоение в глазах, судорожные подергивания мышц голени и кистей рук, чувство «кома» в горле, потемнение кожных покровов, нарушение менструального цикла (по типу олигоопсоменореи).

На основании данных комплексного клинико-биохимического исследования был диагностирован гипопаратиреоз, что позволило расширить рамки полигландулярной недостаточности у данной больной и верифицировать ПАС-I. Неэндокринный аутоиммунный компонент ПАС-I – тотальная алопеция – был диагностирован в 17-летнем возрасте. С 35 лет наблюдается эндокринологом по поводу первичного гипотиреоза. С этого времени проводится заместительная терапия L-тироксинот 100 мкг ($\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ табл./сутки). Потемнение кожных покровов и гипотония наблюдается в течение последних 3 лет. На основе жалоб и клинического симптомокомплекса районным эндокринологом 08.04.04 диагностирован первичный гипокортицизм, в связи с чем была назначена заместительная глюкокортикоидная терапия – преднизолон 5 мг, 5 табл/сутки. Судорожные подергивания мышц голени и кистей рук впервые ощутила в 34-летнем возрасте. Прогрессирующее ухудшение в состоянии отмечает в течение 2 месяцев, предшествовавших госпитализации (усиление интенсивности общей, мышечной слабости, степени выраженности гиперпигментации на фоне снижения показателей артериального давления (min – 80/50 мм рт. ст.), клинических проявлений судорожного синдрома – ларингоспазм; парестезии губ, пальцев кистей рук, стоп; подергивание мышц лица, приступообразные эпизоды карпопедального спазма). Ca^{2+} , Р крови никогда ранее не оценивались, Са-содержащие и препараты группы витамина Д не получала.

Перенесенные заболевания – склонность к частому ОРВИ, аппендэктомия (1974); сальпингопластика (1992), ЭКО (1994), без эффекта; хронический атрофический гастрит (с 1984 г.). Менархе в 13 лет. Менструации регулярные до 1994 г. Беременностей – 0. С 1995 по 2004 г. – дисменорея (с 2002 г. по типу олигоопсоменореи).

Данные объективного исследования. Общее состояние – средней тяжести. Телосложение нормостеническое (ИМТ=20 кг/м²). Отсутствует рост волос на голове (alopecia totalis). Общий фон кожных покровов гиперпигментирован. Очаги наиболее интенсивной гиперпигментации локализованы в области локтей, коленных суставов, околососковых ареол, каймы губ, ладонного рисунка, кожи межфаланговых сочленений кистей рук, десен, в местах чрезмерного трения кожи

одеждой. Мышечная ригидность. Органы дыхания: везикулярное дыхание проводится над всей поверхностью легких, хрипы не выслушиваются. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена; границы сердца не расширены, тоны – приглушены, ритм правильный, ЧСС=Ps=78 ударов в минуту, АД min 90/50, max – 110/80 мм рт. ст. Органы пищеварения, мочеполовая система без патологии. Неврологический статус: гиперрефлексия, менингеальные симптомы не определяются. Эндокринная система: ЩЖ не увеличена, имеет эластичную консистенцию, легко смещается при пальпации; положительные симптомы Труссо, Хвостека.

Клинический анализ крови (20.10.04): Hb – 140 г/л, эр. – $4,42 \times 10^{12}$ / л, ЦП – 0,95, L – $16,1 \times 10^9$ / л, п/яд – 1%, с/яд – 53%, э – 1%, б – 1%, лимф. – 34%, моно – 10%, СОЭ-12 мм/ч, плазмциты – 0. Клинический анализ мочи (14.10.04) – без патологии. Биохимический анализ крови (14.10.04): билирубин прямой – 15 (n=0-5 мкмоль/л), билирубин не прямой – 15 (n=5-21 мкмоль/л), холестерин – 6,9 ммоль/л (n=1,3-5,2), белок – 80 (n=65-80 г/л), мочевины – 7,5 (n=1,7-8,3 ммоль/л), креатинин – 77 (n=44-123 мкмоль/л), глюкоза – 4,5 (n=3,3-5,9 ммоль/л), K⁺ – 5,1 (n=4,0-5,2 ммоль/л), Na⁺ – 136 (n=131-152 ммоль/л), Ca общ. – 1,6 (n=2,1-2,55 ммоль/л), Ca²⁺ – 0,62 (n=1,08-1,31 ммоль/л), фосфор неорг. – 1,95 (n=0,81-1,62 ммоль/л), хлориды – 93 (n=94,6-115,1 ммоль/л), АСТ – 26 (n≤40 Ед/л), АЛТ – 21 (n≤40 Ед/л), ЩФ – 64 (n=39-117 Ед/л). Результаты гормонального тестирования (14.10.04): ТТГ – 7,37 (n=0,2-4,0 мЕд/мл), свТ4 – 21,7 (n=11,0-23,0 пмоль/л), свТ3 – 3,8 (n=1,0-2,8 пмоль/л), титр антител к ТПО – 55,6 (n=0-30 Ед/мл), кортизол крови – 20,0 (190-650 нмоль/л), АКТГ – 16,2 (n=2,2-13,4 пмоль/л), ЛГ – 8,4 мЕ/л, ФСГ – 9,2 мЕ/л (на фоне дисменореи). Концентрация паратгормона впервые была определена уже на фоне лечения гипокальциемии и соответствовала нижней границе нормы – 18 (n=11-62 пг/мл).

УЗИ щитовидной железы (ЩЖ): объем ЩЖ=5,9 см³, структура – диффузно-неоднородная. УЗИ органов брюшной полости: верифицирован холелитиаз. Учитывая жалобы на двоение в глазах, проведена МРТ головного мозга, позволившая исключить поражение тканей орбит и церебральную патологию. ЭКГ: синдром ранней реполяризации желудочков, нормальное направление ЭОС, признаки гипокальциемии.

В референс-лаборатории Российского НИИ геронтологии МЗ РФ по качеству типизирующих реагентов осуществлено исследование HLA-антигенов I и II класса. Распределение антигенов HLA I локусов A, B, C оценивалось в двухступенчатом микролимфоцитотоксическом тесте, идентификацию аллелей генов HLA II DRB1, DQA1 и DQB1 осуществляли методом ПЦР со смесью сиквенс-специфических праймеров (PCR-mSSP). В результате исследования выявлен HLA-фенотип (A-, B-, C-локусы) A2A10, B17B18, Cw2, Bw4,6; HLA-генотип (DR,DQ-локусы): DRB1*01,11; DQA1*0501,0501; DQB1*0301,0602-8. Обнаружена ассоциативная связь с генетическим аллелем HLA-DRB1*11.

Неврологом диагностирована гипотиреоидная энцефалопатия; гастроэнтерологом – хронический атрофический гастрит (ремиссия), желчекаменная болезнь (ЖКБ); гинекологом – дисменорея, хронический сальпингоофорит вне обострения. Результаты клинико-гормонального исследования свидетельствовали о декомпенсации хронического первичного гипокортицизма, гипопаратиреоза, гипотиреоза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. ПАС-I диагностирован на основании сочетания нескольких эндокринных аутоиммунных заболеваний (гипопаратиреоз, гипокортицизм, первичный гипотиреоз) с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (алопеция, хронический атрофический гастрит).

Характерно, что гипопаратиреоз и гипокортицизм – два из трех главных диагностических критериев ПАС-I (клиника ХСКК отсутствовала). Это имело важное значение при проведении клинической

дифференциальной диагностики, предусматривающей исключение ПАС-II и ПАС-III. Кроме того, верифицированная по данным УЗИ ЖКБ рассматривается как интеркуррентное заболевание, с повышенной частотой встречающееся в популяции больных ПАС-I. Обнаруженная в данном наблюдении HLA-ассоциативная связь с генетическим аллелем DRB1*11 (сопоставимым с HLA-DR5) обозначена как характерная для ПАС-I в клинко-иммуногенетическом исследовании Betterle С. и соавт. [4].

Лечение. Терапия тахистинотом (10 кап. утром) и Са-Д3-никотомедом (1 табл. х 2 р/сут) использована для коррекции гипокальциемии и гиперфосфатемии. Клиническая субкомпенсация гипокортицизма была достигнута на суточной дозе преднизолона – 5 мг. С учетом показателя ТТГ от 14.10.04 (7.37 мкЕд/мл) доза L-тироксина 100 мкг постепенно была увеличена до адекватной – 1 табл/сут. Адекватная заместительная гормональная и метаболическая терапия способствовала существенному улучшению состояния: мышечная слабость возникала лишь при психоэмоциональном напряжении, стабилизировалось АД (105/70–110/70 мм рт. ст), симптом Хвостека±. Восстановился менструальный цикл (menses – 27.10-01.11.04). Выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить динамическое клинко-лабораторное обследование в эндокринологическом кабинете НКО МОНИКИ.

Первый амбулаторный визит (15.11.04). Состояние удовлетворительное. АД 110/70 мм рт. ст. Сохраняется ощущение подергивания мышц голени, симптом Хвостека – слабopоложительный. Удерживается гипокальциемия: Ca^{2+} – 0,8 ($n=1,08-1,31$ ммоль/л), фосфор неорг. – 1,9 ($n=0,81-1,62$ ммоль/л). Доза тахистина увеличена до 16 кап/сут.

Второй амбулаторный визит (03.02.05): АД=130/80 мм рт. ст. Симптом Хвостека – отрицательный. Menses регулярные (через 28 дней). Отмечен рост пушковых волос на голове. Общий Ca^{2+} – 2,0 ($n=2,1-2,55$ ммоль/л), Ca^{2+} – 1,02 ммоль/л, фосфор неорг. – 1,6 ммоль/л, ТТГ – 6,24 мкЕд/мл, свТ4 – 21,9 пмоль/л, свТ3 – 1,5 пмоль/л, кортизол – 18 (190-650 пмоль/л), АКТГ – 6,0 пмоль/л. Снижение уровня кортизола крови было интерпретировано с точки зрения супрессии функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Было рекомендовано снизить суточную дозу преднизолона до 2-1½ табл.

Таким образом, ПАС-I – уникальное моногенное аутоиммунное заболевание со спорадическим аутосомно-рецессивным менделевским типом наследования, нарушение аутоиммунитета при котором обусловлено мутацией одного-единственного регулирующего аутоиммунитета AIRE-1-гена, расположенного на 21q22,3 хромосоме. Это редкое заболевание, сообщается о наибольшей его частоте в Финляндии, Сардинии и в популяции иранских евреев [8].

Время дебюта ПАС-1 варьирует от детского возраста до 44 лет [5]. Пик манифестации приходится на возраст 12-15 лет. Соотношение полов М:Ж соответствует 0,8-1,5:1. Заболевание ассоциируется с HLA класса I (A3, A28) и класса II (DR-генами). Сообщается о повышенной частоте встречаемости в HLA-фенотипе больных DR3 (относительный риск равен 1,89) и DR5 (относительный риск равен 2,85) антигенов [4]. Обнаружение в нашем наблюдении генетического аллеля HLA-DRB1*11 (сопоставимого с DR5)

подтверждает данную закономерность. Сообщается также о снижении риска развития СД1 у больных ПАС-I при наличии в HLA-фенотипе DQ6 [9].

Главными клиническими диагностическими критериями ПАС-1, составляющими классическую триаду, являются гипопаратиреоз, ХСКК, первичный гипокортицизм. Диагноз ПАС-I устанавливается при наличии комбинации любых двух из трех указанных аутоиммунных компонентов. В качестве эндокринных и не эндокринных компонентов второго плана (малых диагностических критериев ПАС-I) рассматриваются первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, СД1, алопеция, синдром мальабсорбции, хронический атрофический гастрит, гипоплазия эмали (нередко предшествующая развитию гипопаратиреоза).

Последовательность развития гипопаратиреоза, ХСКК, гипокортицизма может быть различной. Частота встречаемости гипопаратиреоза составляет 60-89%; ХСКК – 80%, гипокортицизма – 60%; недостаточности гонад – 40-45%; гипотиреоза – 12%; алопеция – 29-32%, СД1 – 1-4% [4, 9, 10]. С повышенной частотой в популяции больных ПАС-I диагностируется ЖКБ. Гипопаратиреоз дебютирует в возрасте от 3 мес. до 44 лет, гипокортицизм 6 мес. до 41 года, ХСКК манифестирует в возрасте от 1 года до 36 лет [4].

Клинический диагноз гипопаратиреоза подтверждается характерной клинической симптоматикой (парестезии губ, пальцев, кистей рук, стоп, карпопедальный спазм, ларингоспазм, приступы судорог, энцефалопатия, возможно развитие катаракты, отека диска зрительного нерва) в сочетании с гипокальциемией, гиперфосфатемией. Гормональный диагноз основывается на обнаружении пониженной концентрации паратгормона крови. В 49-56% у больных гипопаратиреозом обнаруживают повышенный титр антител к Са-чувствительным рецепторам клеток паращитовидных желез [10]. Клинический диагноз гипокортицизма не вызывает затруднений при наличии классического симптомокомплекса (слабость, быстрая утомляемость, генерализованная гиперпигментация кожи и слизистых, гипотония, гастроинтестинальные синдромы). Гормональный диагноз подтверждается при обнаружении снижения концентрации кортизола крови, свободного и конъюгированного кортизола мочи (при повышенном уровне АКТГ). Минерало- и глюкокортикоидная недостаточность чаще развивается одновременно, но возможен разрыв во времени до 3 лет. При подозрении на ХСКК осуществляется дерматологическое обследование с целью исключения грибковой инфекции. Нарушение функции ЩЖ может возникнуть вследствие как аутоиммунного тиреоидита (первичный гипотиреоз), так и болезни Грейвса (гипертиреоз). Гипо- и гипертиреоз подтверждаются результатами гормонального тестирования (исследуется уровень ТТГ, свТ4, свТ3, титр антител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе (ТПО), ТТГ-рецепторных антител – TSAb и TBII). При нерегулярном менструальном цикле

оценивается гонадотропиновая ось (эстрадиол, ФСГ, ЛГ, пролактин крови). Необходимо оценивать электролиты крови, Ca^{2+} , Mg^{2+} , уровень глюкозы крови натощак, Р с целью исключения гипопаратиреоза, СД1.

Общепринято мнение, согласно которому у каждого пациента при выявлении гипофункции более чем одной эндокринной железы необходим скрининг на органоспецифические антитела к тканям других эндокринных органов (с целью возможной верификации полиэндокринного ПАС). В крупных биотехнологических центрах, оснащенных соответствующими иммунологическими и иммуногенетическими лабораториями, возможно проведение тестирования на наличие антител к 21-гидроксилазе, 17-гидроксилазе, P450c17, 34540ssc, ТПО, ГАД (глутаматдекарбоксилазе) и клеткам поджелудочной железы, ткани надпочечников, яичников, поверхностным клеткам желудка. Однако следует помнить, что отсутствие повышенного титра антител еще не исключает патологию [3, 9, 11].

Лечение. Терапией первого выбора при ПАС-I является заместительная гормональная терапия и коррекция метаболических и электролитных нарушений с учетом степени выраженности гормонального дефицита в сочетании с обучением пациентов, что в совокупности способствует наибольшей эффективности лечения. Для коррекции гипокальциемии при гипопаратиреозе применяют карбонат кальция, тахистин, Са-Д3-никомед. Компенсация гипокортицизма осуществляется с помощью подбора адекватных доз ГК и МК-гормонов (предпочтение отдается кортефу, обладающему как глюкокортикоидным, так и минералокортикоидным эффектом). Для заместительной терапии гипотиреоза проводится терапия L-тироксином. Для лечения грибковой инфекции используется флюконазол и кетоконазол.

Представленное наблюдение ПАС-I обращает внимание эндокринологов на обязательное проведение гормонального тестирования при выявлении у больного гипофункции одной-двух эндокринных желез. Это необходимо, чтобы исключить развитие других эндокринных и неэндокринных аутоиммунных заболеваний в разных сочетаниях, которые могут быть компонентами ПАС-I, II, III типа. Современная постановка диагноза – залог эффективной заместительной гормональной терапии и улучшения качества жизни больных ПАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенбарт Д. Иммунные полиглангулярные синдромы // В кн.: Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. – Пер. с англ. – М., 1999. – С. 946-954.
2. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Надпочечниковая недостаточность // Рос. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 24. – С. 1088-1094.
3. Baker J.R. // JAMA. – 1997. – V. 278, № 22. – P. 1931-1937.
4. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – V. 83, № 4. – P. 1049-1055.

5. Betterle C., Dal Pra Ch., Mantero F., Zanchetta R. // Endocr. Reviews. – 2002. – V. 23, № 3. – P. 327-364.
6. Chen Q., Kukreja A., Maclaren N.K. The Autoimmune polyglandular syndromes // In: DeGroot LJ, Jameson J. L., eds. – Endocrinology. – V. 1. – 4th ed. – Philadelphia. – 2001. – P. 587-599.
7. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345, № 5. – P. 340-350.
8. Eisenbarth G., Verge C. Immunoendocrinopathy syndromes. // In: Williams Textbook of Endocrinology. – 9th ed. – 1998. – P. 1651-1659.
9. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 350, № 20. – P. 2068-2079.
10. Schott M., Scherbaum WA // N. Engl. J. Med. – 2004. – V. 351, № 10. – P. 1032-1033.
11. Soderbergh A., Myhre A.G., Ekwall O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V. 89, № 2. – P. 557-562.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАСТИН С УГЛОВОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ

А.П. Здоровенко, Г.Н. Старостин

Подольская городская клиническая больница, г. Подольск, Россия

Создание пластин с угловой стабильностью (LCP), разработанных Международной ассоциацией остеосинтеза (AO/ASIF), является революционным прорывом в накостном остеосинтезе. К сожалению, эти импланты еще мало оценены российскими травматологами, так как получили широкое распространение далеко не во всех регионах нашей страны.

В течение 1,5 лет мы все шире применяем импланты для накостного остеосинтеза с угловой стабильностью фирмы «SYNTHES», поставляемые на наш рынок фирмой «МАТИС Медикал, Россия». Используем как простые, так и анатомически предподготовленные пластины для различных сегментов.

Использование пластин LCP с блокированными шурупами привело к ряду существенных изменений в тактике лечения, в операционной технике и в послеоперационном ведении травматологических и ортопедических больных.

Кардинально изменилась тактика лечения – значительно снизился процент консервативного лечения переломов, снизился процент оперированных аппаратами внешней фиксации, значительно сократились сроки предоперационной подготовки – остеосинтез выполняем в возможно более ранние сроки, несмотря на состояние кожи и наличие ран. Большое количество всевозможных имплантов позволяет восстановить анатомию сегментов и надежно удерживать фиксированные отломки в послеоперационном периоде. Это дает возможность активно разрабатывать смежные суставы и избегать постиммобилизационных контрактур. Таким образом, восстановительный период перемещается на ранний послеоперационный период. В качестве примеров можно привести