УДК 616.43-036.1-06

Комісаренко Ю.І.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОЄДНАНОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме. *Узагальнено дані літератури з автоімунної полі ендокринопатії. Проаналізовано механізми її розвитку,відзначено роль імуногенетики,дано клінічну характеристику та рекомендації щодо скринінгу та лікування.*

Ключові слова: *поліендокринні синдроми, імуноендокринні захворювання*

Поліендокринні синдроми (поліендокринопатії), представляють собою первинне ураження двох (або більше) ендокринних органів. Автоімунний полігландулярний синдром (АПС) розвивається внаслідок первинного імунного ураження ендокринних органів.

За провідними механізмами розвитку імуноендокринну патологію можна розділити на 2 групи. Одну складають ендокринопатії, обумовлені автоімунною деструкцією гормонсекретуючих клітин. Друга представлена дисрегуляторними синдромами, коли автоімунний процес супроводжується стимуляцією або навпаки, блокадою ендокринної функції. Рідкісним варіантом патогенезу, характерним переважно для вторинних імуноендокринних синдромів, є пряма гормоноподібна дія медіаторів імунних реакцій, які в надлишку секретуються імунокомпетентними клітинами при їх подразненні чи ураженні [1, 5].

З метою визначення особливостей та механізмів розвитку, притаманних основним типам поєднаної ендокринної патології, нами проведено порівняльний аналіз результатів власних спостережень особливостей перебігу поєднання патології щитовидної залози з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу (80 хворих та дані ретроспективного аналізу134 історій хвороб) та даних літературної джерельної бази.

У клініці виділяють I, II, III типи автоімунного полігландулярного синдрому. АПС-I (кандидоз шкіри та слизових оболонок, автоімунний гіпопаратиреоз, хвороба Аддісона), АПС-II (хвороба Аддісона плюс цукровий діабет тип 1 або автоімунна тиреоїдна хвороба), АПС-III (автоімунна тиреоїдна патологія плюс інші автоімунні захворювання, крім хвороби Аддісона чи діабету типу1).

Автоімунний полігландулярний синдром I типу (АПС-I) – автоімунна поліендокринопатія-кандидозо-ектодермальна дистрофія (APECED) відома ще як синдром Бліцарда. Це рідкісний синдром з автосомнорецесивним типом успадкування, обумовлений дефектами у гені регуляторі автоімунності (AIRE) на хромосомі 21 та частотою успадкування серед сиблінгів 25%. Комплекс порушень розвивається в дитинстві, найчастіше у віці до 10 років, але перші симптоми можуть з'являтися і в 30-річному віці, а інші компоненти синдрому – через наступні 5–10 років. АПС-I характеризується наявністю кандидозу шкіри та слизових, автоімунним гіпопаратиреозом, до яких згодом приєднується третій з найважливіших компонентів – недостатність надниркових залоз.

Діагноз може бути встановлений за наявності хоча б двох з основних компонентів та одного для сиблінгів. Але водночас, якщо виявляється тільки один з симптомів, наприклад ізольований гіпопаратиреоз, проводиться скринінг, що виявить ектодермальну дистрофію. Інші ендокринні компоненти спостерігаються рідко, але кількість хворих на інсулінозалежний цукровий діабет, як з оваріальною так і тестикулярною недостатністю, збільшується. Алопеція, вітиліго, перніціозна анемія та хронічний активний гепатит також можуть супроводжувати автоімунний полігландулярний синдром I типу,

ТАБЛИЦЯ 1. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ АВТОІМУННОГО ПОЛІГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМУ

Тип I		*Тип II*	
Основні компоненти		**Основні компоненти**	
гіпопаратиреоз	89%	гіпокортицизм	100%
кандидоз шкіри	75%	автоімунна тиреоїдна хвороба	70%
гіпокортицизм	60%	цукровий діабет тип 1	50%
гіпогонадизм	45%	гіпогонадизм	5-50%
гіпотиреоз	12%	нецукровий діабет	1%
цукровий діабет типу 1	3%		
гіпопітуїтаризм	1%		
нецукровий діабет	1%		
Інші неендокринні розлади		**Інші неендокринні розлади**	
синдром мальабсорбції	25%	вітиліго	14%
алопеція	20%	алопеція	1%
перніціозна анемія	16%	перніціозна анемія	1%
гепатит	9%		

ймовірно, вони мають автоімунне походження (див. таб. 1).

Імуногенетику цього захворювання ще не вивчено. Але з'ясовано, що генетичний локус автоімунного поліглaндулярного синдрому I типу не пов'язаний із HLA-комплексом(хоча помірний вплив HIA-A алелей на прояв захворювання має місце), а успадкування не зціплене зі статтю. Щодо Т-клітинного імунітету, то виявлено депресію Т-клітинної відповіді та посилення автоімунних реакцій. Високочутливими та специфічними маркерами цих реакцій є підвищений рівень антитіл до ферментів стероїдогенезу – 17α-гідроксилази – у 2/3 пацієнтів, 21-гідроксилази – у 1/3; антитіл до паратиреоїдної тканини, а також до антигенів панкреатичних β-клітин: до глютаматдекарбоксилази та декарбоксилази ароматичних α-амінокислот. Антитіла до глютаматдекарбоксилази (GAD 65-Ab) часто виявляють у пацієнтів без цукрового діабету, що супроводжується зниженням секреторної спроможності β-клітин, але не призводить до обов'язкового розвитку цукрового діабету [2].

Декарбоксилаза ароматичних α-амінокислот знаходиться не тільки в β-клітинах острівців підшлункової залози, але і в моноамінергічних нейронах периферійної та центральної нервової системи, печінці, нирках, шкірі та ентерохромафінних клітинах кишок, що, можливо, пояснює розвиток активного гепатиту, синдрому мальабсорбції та вітиліго у хворих з автоімунним поліглaндулярним синдромом I типу.

Останнім часом охарактеризовано і паратиреоідний автоантиген у цих хворих. При імунологічному дослідженні крові цих хворих виявляються також антитіла до білків Candidaalbicans, які можуть бути використані як специфічні маркери кандидоза. Оскільки

ТАБЛИЦЯ 2. РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ АВТОАНТИТІЛ ПРИ АПС-1

Автоантиген	Розповсюдженість (%)
Стероїд 21-гідроксилаза	66
Стероїд 17-α гідроксилаза (P450c17)	44
(P450scc)	52
Цитохром P450 1A2 (P4501A2)	8
Декарбоксилаза глютамінової кислоти (GAD65)	37
Декарбоксилаза ароматизованої L-амінокислоти (AADC)	51
Гістидін декарбоксилаза (HDC)	37
Триптофан гідроксил аза (TPH)	45
Тирозин гідроксилаза (TH)	40
Тироглобулін (TG)	36
Тиреоїдпероксидаза (TPO)	36

пацієнти з АПС-І рідко страждають від поширеного кандидозу, ці автоантитіла можуть грати значну роль. Специфічними печінковими автоантигенами при АПС-І можуть бути цитохроми Р450 1А2 та Р450 2А6 (див. таб. 2).

Головними причинами тяжкого стану або навіть смерті можуть бути недіагностовані чи неадекватно ліковані гіпокальціємія і недостатність надниркових залоз. Інфекційні захворювання та раптова печінкова недостатність можуть також призвести до смерті. Кератопатії та безплідність, що виникають унаслідок кандидозу, призводять до тяжких наслідків, але застосування коразолу (флюконазолу, кетоконазолу) є достатньо ефективним у цих випадках. Лікування проводять протягом одного року і довше. Хворі потребують ретельного спостереження. Треба враховувати, що ця терапія сприятиме блокаді надниркового та гонадальногостероідогенезу та може призвести до зниження функції надниркових залоз. Це також супроводжується транзиторним підвищенням рівня ферментів печінки, можливе виникнення гепатиту. Призначення флюконазолу не призводить до блокування стероїдогенеза і супроводжується більш низьким відсотком виникнення гепатитів при застосуванні у рекомендованих дозах. Стан здоров'я хворих може ускладнюватися також через наявність синдрому мальабсорбції, що не дає можливості призначити адекватну дозу ліків.

Автоімунний поліглaндулярний синдром ІІ типу (АПС-ІІ) – це найбільш розповсюджений варіант автоімунної поліендокринопатії (синдром Шмідта). Ця патологія постає поєднанням хвороби Аддісона (автоімунного походження) з автоімунними захворюваннями щитоподібної залози та (або) із цукровим діабетом типу 1.

За нашими даними автоімунне захворювання щитоподібної залози або цукровий діабет типу 1 виявляють у 50% пацієнтів із хворобою Аддісона, при цьому превалюють симптоми ураження щитоподібної залози. АПС-ІІ виникає найчастіше у віці від 20 до 55 років і вдвічі частіше буває у жінок, ніж у чоловіків. Інтервал між клінічним дебютом ок-

ТАБЛИЦЯ 3. СКЛАД ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Показники	ЦД-1		ЦД-2	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
Кількість	14	92	18	90
Вік (років)	35,93	49,09	55,16	59,26
Тривалість діабету (років)	7,28	19,7	5,27	9,67
ІМТ (кг/м^2)	25,07	27,08	31,91	29,97

ТАБЛИЦЯ 4
ЧАСТОТА ПОСТПРОЦЕДУРНОГО ГІПОТИРЕОЗУ СЕРЕД ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Показники	ЦД-1		ЦД-2	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
Кількість хворих	14	92	18	90
Хворі з постпроцедурним гіпотиреозом	3	15	1	23
Частота постпроцедурного гіпотиреозу (%)	21,43	16,30	5,55	35,55

ремих компонентів синдрому може перевищувати 20 років (див. таб. 3). Клінічні ознаки окремих захворювань не відрізняються від таких у разі спорадично виниклих форм. Але, аналізуючи клінічні спостереження, треба зазначити, що перебіг цукрового діабету в разі приєднання до нього гіпертиреозу стає тяжким, з інсулінорезистентністю та схильністю до кетоацидозу. Приєднання гіпотиреозу також негативно впливає на перебіг цукрового діабету: може з'явитися безпричинна надлишкова маса тіла, схильність до гіпоглікемій (див. таб. 4).

Цікавим є поєднання недостатності надниркових залоз та цукрового діабету. Здебільшого цукровий діабет типу 1 розвивається раніше за хворобу Аддісона. Тоді розвиток гіпокортицизму призводить до видимого поліпшення перебігу цукрового діабету. Але, якщо гіпокортицизм виникає першим, то навіть за наявності антитіл до острівців підшлункової залози ризик появи цукрового діабету різко зменшується або він на цьому тлі довго залишається нерозпізнаним [3, 4]. У рамках АПСII типу зустрічаються й інші захворювання, наприклад, гіпофізит, що спостерігається рідко, але наштовхує на думку про наявність інших асоційованих ендокринопатій. Гіпофізарні антитіла виявляють у 17 % хворих з уперше виявленим цукровим діабетом типу 1 та у 2/3 пацієнтів із дифузним токсичним зобом(хвороба Грейвса). Серед інших ендокринопатій трапляються ізольований дефіцит кортикотропіну або лютропіну/фолітропіну, лімфоцитарний інфундибулонейрогіпофізит, що зумовлює нецукровий діабет, а також низка неендокринних станів та захворювань: вітиліго, алопеція, перніціозна анемія, целіакія, міастенія.

На противагу до АПС-I, АПС-II є автономно-домінантною патологією з неповною пенетрантністю. У різних членів родини найчастіше спостерігають різні компоненти синдрому. Вони успадковують один або обидва

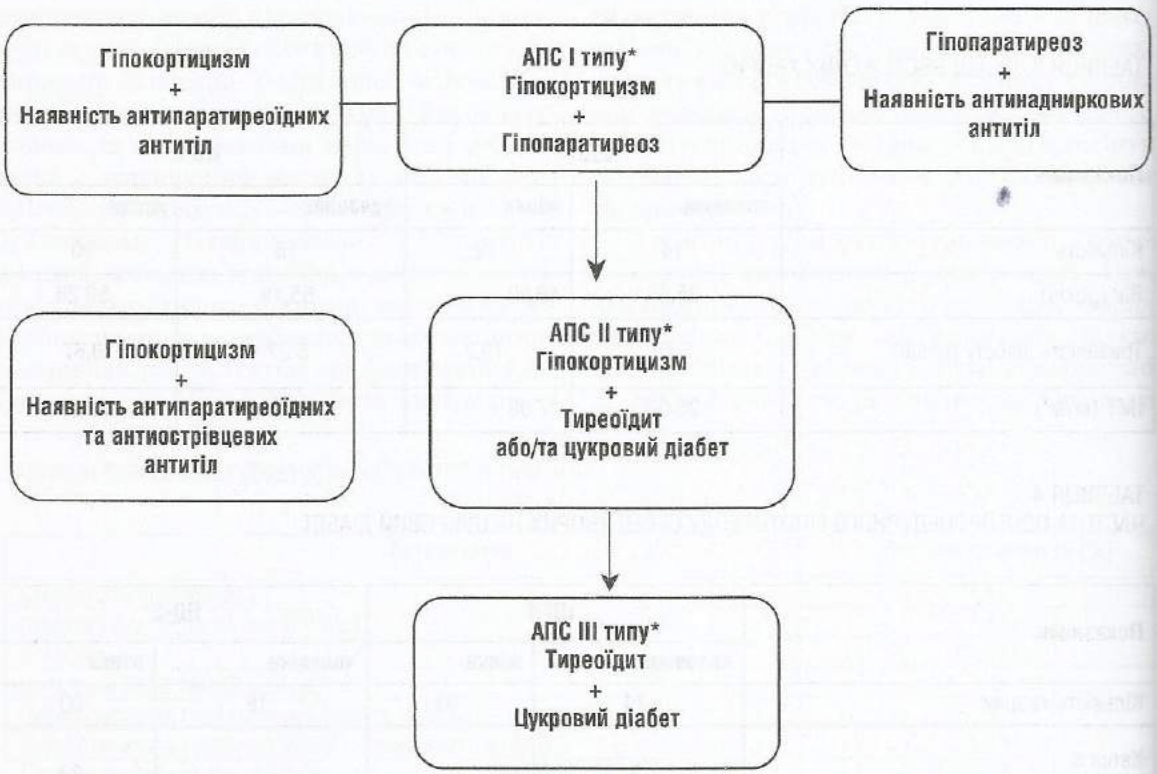

Рис. 1. **Полігландулярна ендокринна недостатність**

**Примітка:* АПС I (II, III) типу – автоімунний полігландулярний синдром I (II, III) типу

HLA-гаплотипи, і тільки 5 % з них не успадковують їх зовсім. У хворих з автоімунним поліглaндулярним синдромом II типу часто спостерігають гаплотип HLA-A1, -B8, -DR3, які варіюють залежно від компонентів, але виявляють їх частіше, ніж у разі спорадичного захворювання. Рівень HLA-DR4 підвищений у зв'язку з асоціацією з цукровим діабетом типу 1. HLA-DR5 асоціювався з незвичним варіантом автоімунного поліглaндулярного синдрому I Ітипу, коли первинний гіпотиреоз був головним проявом. Можливе залучення й інших генів. У сироватці крові хворих на автоімунний поліглaндулярний синдром II типу виявляють органоспецифічні антитіла до тироглобуліну (23%), до пероксидази тироцитів (50–58%), парієнтальних клітин шлунка (20–70%), острівців підшлункової залози (6–8%), тканини яєчників (4–29%), ферментів стероїдогенезу: 21-гідроксилази (96%),17α-гідроксилази (33%), 20,22-десмолази (42 %).

Автоімунний поліглaндулярний синдром III типу характеризується наявністю автоімунного тиреоїдного захворювання в комбінації з іншим автоімунним порушенням, у тому числі ендокринопатією. Деякі автори розглядають його як різновид АПС-II типу,лише з тією різницею,що хворі не мають хронічної надниркової недостатності. АПС-III може складатися принаймні з 3 клінічних комбінацій: I – поєднання автоімунного тиреоїдного захворювання з цукровим діабетом типу 1; II – наявність автоімунних шлункових порушень (поява антитіл до парієтальних клітин) та автоімунної тиреоїдної патології; III варіант – це поєднання будь-якого іншого органоспецифічного автоімунного захворювання, наприклад міастенії, з автоімунним тиреоїдним захворюванням (див. рис.1).

Під час діагностики синдрому всіх типів, особливо у пацієнтів із порушенням тільки одного ендокринного органа, наприклад надниркових залоз, доцільно проводити спрямований скринінг для своєчасного виявлення всіх компонентів поліендокринопатії. Для цього слід визначати вміст тироксину, ТТГ, антитіл до тиропероксидази (АТПО), рівень глікемії натще та глікованого гемоглобіну, іонізованого кальцію, кортизолу крові; доцільно звертати увагу на наявність перніціозної анемії, гонадної недостатності, алопеції, вітиліго та інших симптомів. У разі виявлення в дітей ізольованого ідіоматичного гіпопаратиреозу, особливо в супроводі кандидозу, обов'язковим є регулярне обстеження для своєчасного виявлення гіпокортицизму. Скринінг членів сімей хворих на автоімунний поліглaндулярний синдром доцільно проводити кожні 3–5 років.

Лікування складається із замісної терапії недостатності функції уражених ендокринних залоз. Але слід мати на увазі, що передозування тироксину при гіпотиреозі на тлі гіпокортицизму може призвести до декомпенсації останнього. З іншого боку, великі дози кортикостероїдів можуть призвести до декомпенсації наявного цукрового діабету та спровокувати виражену гіпокальціємію.

Нами були виявлені наступні особливості терапії синдрому автоімунної поліендокринопатії:

- Передозування тиреоїдними гормонами при лікуванні АПС з гіпокортицизмом може спровокувати аддісонічну кризу.
- Великі дози глюкокортикоідів можуть призвести до декомпенсації цукрового діабету.
- Зниження добової дози інсуліну у хворих інсулінозалежним діабетом може бути першою ранішньою ознакою приєднання гіпокортицизму.
- АПС потребує імунотерапії з урахуванням її можливих побічних ефектів.
- Успішна терапія автоімунних неендокринних захворювань сприяє покращенню перебігу АПС.
- Призначення замісної терапії при гіпотиреозі, гіпокортицизмі, цукровому діабеті може призвести до ліквідації гіпогонадизму.

При дефіциті кортизолу зростає ризик передозування вітаміну D, що треба враховувати, лікуючи комбінації гіпопаратиреозу та гіпокортицизму. Необхідно пам'ятати, що зниження потреби в інсуліні у хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом може бути першим проявом приєднання недостатності надниркових залоз. Цукровий діабет в складі автоімунного поліглaндулярного синдрому, як й інші складові, обов'язково потребують імунотерапії, але при виборі конкретного препарату необхідно враховувати можливі побічні ефекти.

До інших синдромів поліглaндулярної недостатності, що мають не-автоімунний генез, належать POEMS-синдром (полінейропатія,

гепатоспленомегалія, ендокринопатія: первинний гіпогонадизм, цукровий діабет, М-протеїн у плазмі, зміни шкіри: гіперпігментація, гірсутизм).

DIDMOAD-синдром (цукровий та нецукровий діабет у комбінації з нейросенсорною глухістю та атрофією зорового нерва). Полігландулярна недостатність може розвинутися за гемохроматозу, коли відкладення заліза спостерігається не тільки в підшлунковій залозі, печінці, шкірі, а і в надниркових, щитоподібній та прищитоподібних залозах, гіпофізі [5].

Висновки

Результати власних досліджень узгоджуються з даними літератури та виявили, що імуноендокринна патологія відрізняється різноманітними етіологічними, патогенетичними та клінічними формами, а також неухильним зростанням питомої ваги в структурі загальної захворюваності.

Комплесні дослідження поліендокринного синдрому свідчить про пізню діагностику ранніх проявів другої ендокринної патології на тлі існуючої. Ця ситуація диктує необхідність поглибленого його вивчення та доцільність проведення спрямованого скринінгу для своєчасного виявлення усіх компонентів поліендокринопатії.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

Комисаренко Ю.И.

Резюме. *Обобщены сведения литературы по аутоиммунной полиэндокринопатии. Приведена ее классификация, проанализированы механизмы развития, отмечена роль иммуногенетики, представлена клиническая характеристика и рекомендации по скринингу и лечению.*
Ключевые слова: *полиэндокринные синдромы, иммуноэндокринные заболевания.*

FEATURES OF COMBINED ENDOCRINE PATHOLOGY

Komisarenko YI

Abstract. *The literature data on autoimmune polyendocrinopathy are summarized .Its classification is presented , the mechanism of the development is analysed, the role of immunogenetics is noted, clinical characteristics with recommendations on screening and treatment are given.*
Key words: *polyendocrinopathy , immunoendocrine diseases.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. Lynne Burek: Autoimmune thyroiditis research at Johns Hopkins University. Immunol. Res (2010) 47:207-215
2. Yagioug Li, et.al.: Immunohistochemistry of Ig G4 cam help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Pathology International 2009; 59:636 - 641
3. Eka Ginanjar, et al: Vitamin D and Autoimmune Disease. Acta Med Indones - Indones J. Intern Med. Vol 39, Number 3, July, 2007
4. Ramzi Aj Jan. Endocrinology and Diabetes. Wiley - Blackwell, 2009. - 208
5. Harrison's. Endocrinology. J. Larry Jameson. Mc Grew - Hill, USA, 2006/ - 563