

УДК 616.43/45:616.097

Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 3

С.А. Нерсисян, Н.В. Гогян, Р.Н. Крнатян

*Кафедра диабетологии, научно-клинический отдел патологии
органов внутренней секреции НИЗ МЗ РА
0051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4*

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3, сахарный диабет типа 1, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, аутоиммунная офтальмопатия

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3 (АПС типа 3) характеризуется ассоциацией аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) с другими аутоиммунными болезнями, за исключением хронической первичной надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза [4,5]. При АПС типа 3 АЗЩЖ (аутоиммунный тиреоидит – АИТ, диффузный токсический зоб – ДТЗ) чаще сочетаются с сахарным диабетом типа 1 (СД типа 1) [8]. Однако за последний период времени в литературе опубликован ряд важных работ, свидетельствующих о том, что при АПС типа 3, наряду с аутоиммунными эндокринными заболеваниями, встречаются аутоиммунные неэндокринные болезни (витилиго, гепатит С, пернициозная анемия, алопеция и др. [9,11,12]. Значительный клинический полиморфизм различных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний, составляющих АПС типа 3, явился основной причиной того, что в предложенной рабочей классификации выделены подтипы этого синдрома [3,10]. Исследовательские работы по уточнению важнейших клинических особенностей АПС типа 3 интенсивно продолжаются, поскольку до сих пор не достигнут консенсус даже в предложенной классификации синдрома [6,14].

Цель настоящего исследования – изучить особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 3.

Материал и методы

За период 2006 – 2010гг. на базе кафедры диабетологии, научно-клинического отдела патологии органов внутренней секреции НИЗ МЗ

РА под наблюдением находились 47 больных АПС типа 3 (ж =36; м =11) в возрасте 14-67 лет (средний возраст – $35,2 \pm 2,09$ лет). Диагноз АПС типа 3 ставился только на основании наличия аутоиммунного заболевания щитовидной железы (АИТ или ДТЗ), который сочетался, как минимум, с одним аутоиммунным заболеванием эндокринного или неэндокринного генеза. Больные АПС типа 3 первоначально осматривались эндокринологом для выработки алгоритма дальнейшего ведения. Помимо общеклинических и биохимических методов исследования, проводилось исследование гормонального статуса. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т4), антител к тиреопероксидазе (АТ к ТП) и к тиреоглобулину (АТ к ТГ), С-пептида в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-наборов фирмы DRG Instruments GmbH, Germany. Гликогемоглобин (HbA1c) в сыворотке крови определялся хроматографическим методом тест-наборов фирмы Biosystems (Spain); глюкоза – GOD-POD методом тест-наборов фирмы Delta, Армения.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили на аппарате MEDISON-128 BW PRIME, Korea. Диагноз аутоиммунной офтальмопатии (АО) ставился на основании ультразвукового (или компьютерной томографии) исследования глазных орбит. По мере необходимости, больные АПС типа 3 консультировались окулистом, иммунологом, кардиологом, нефрологом.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (ж=20, м=10) в возрасте 23-39 лет (средний возраст – $31,2 \pm 0,71$ лет).

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ для статистической обработки EXCEL.

Рассчитывали среднюю ошибку с уровнем достоверности доверительного интервала 95%. Достоверность отличий в группах определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Различие считали достоверным при значениях $p < 0,05$ [2].

Результаты и обсуждение

У 59,6% (n=28) больных АПС типа 3 основополагающим компонентом синдрома был аутоиммунный тиреоидит, в то время как в 40,4% (n=19) случаев таковым являлся диффузный токсический зоб.

У больных АИТ изучалось содержание св. Т 4 ТТГ и АТ к ТП и ТГ в сыворотке крови. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание свободного тироксина, тиреотропного гормона и аутоантител к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину у больных аутоиммунным тиреоидитом

Группа	Св.Т4 (в ng/dl)	ТТГ (в mIU/ml)	АТ к ТП (в IU/ml)	АТ к ТГ (в IU/ml)
Контрольная (n=30)	1,25±0,02	2,21±0,07	11,2±1,38	23,0±2,19
Больные АИТ (n=28)	1,00±0,04 p<0,001	7,66±0,62 p<0,001	135,3±18,4 p<0,001	228,0±33,0 p<0,001

Из табл. 1 следует, что у больных АИТ содержание св.Т4 достоверно снижено, а уровень ТТГ достоверно повышен по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). В то же время, у них тиреоидные аутоантитела к пероксидазе и к тиреоглобулину были достоверно выше при сравнении с контрольной группой ($p<0,001$).

У больных АИТ функциональное состояние щитовидной железы оценивалось на основании данных объективного осмотра, заключения УЗИ, результатов лабораторного обследования (определения содержания св.Т4, ТТГ, АТ к ТП и АТ к ТГ в сыворотке крови). У 11 больных АИТ диагностирован гипотиреоз, у 3 – субклинический гипотиреоз, у 14 – выявлен эутиреоз. То есть, у 14 больных АИТ функциональное состояние щитовидной железы соответствовало норме (эутиреоз), в то время как у 14 – оно было пониженным (у 11 – гипотиреоз, у 3 – субклинический гипотиреоз).

Был проведен анализ структуры аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний, составляющих с АИТ аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Аутоиммунные эндокринные и неэндокринные заболевания, составляющие с АИТ аутоиммунный полигландулярный синдром типа 3

Аутоиммунный тиреоидит (n=28)	Аутоиммунные заболевания	
	сахарный диабет типа 1	(n=13)
	витилиго	(n=7)
	алопеция	(n=3)
	аутоиммунная офтальмопатия	(n=3)
	мембранопротрофиеративный гломерулонефрит	(n=2)

Из табл. 2 очевидно, что с АИТ чаще всего сочетается СД типа 1, далее в убывающей последовательности следуют: витилиго, алопеция, аутоиммунная офтальмопатия, мембранопротеративный гломерулонефрит.

Таким образом, нами установлено, что у 13 больных АПС типа 3 АИТ сочетался с СД типа 1. Опубликован ряд сообщений, где описывается сочетание АИТ с СД типа 1 как составляющих компонентов АПС типа 3 [8,13,16]. У 7 больных АИТ сочетался с витилиго, что без сомнения, указывает на относительно высокую частоту встречаемости данной ассоциации в структуре АПС типа 3. Кроме того, у 3 больных АПС типа 3 был представлен АИТ и аутоиммунной офтальмопатией, у 3 – АИТ и алопецией, у 2 – АИТ и мембранопротеративным гломерулонефритом (диагноз был поставлен на основании гистологического исследования биопсийного материала, выполненного в Швейцарии).

Вышеприведенные данные свидетельствуют о значительном клиническом полиморфизме АПС типа 3.

У больных ДТЗ изучалось содержание св. Т4, ТТГ и АТ к ТП и ТГ в сыворотке крови. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Содержание свободного тироксина, тиреотропного гормона и аутоантител к тиреоидной пероксидазе и к тиреоглобулину у больных диффузным токсическим зобом

Группа	Св.Т4 (в ng/dl)	ТТГ (в mIU/ml)	АТ к ТП (в IU/ml)	АТ к ТГ (в IU/ml)
Контрольная (n=30)	1,25±0,02	2,21±0,07	11,2±1,38	23,0±2,19
Больные ДТЗ (n=19)	2,61±0,11 p<0,001	0,13±0,02 p<0,001	198,9±23,0 p<0,001	267,4±32,9 p<0,001

Из табл. 3 следует, что у больных ДТЗ содержание св.Т4 достоверно повышено, а уровень ТТГ достоверно снижен по сравнению с контрольной группой (p<0,001). В то же время у них тиреоидные аутоантитела к пероксидазе и к тиреоглобулину были достоверно выше при сравнении с контрольной группой (p<0,001).

У больных ДТЗ степень тяжести болезни оценивалась на основании данных объективного осмотра, инструментального обследования

(ЭКГ, ЭхоКГ), заключения УЗИ, результатов лабораторного анализа (определение содержания св.Т4, ТТГ, АТ к ТП, АТ к ТГ в сыворотке крови). У 11 больных выявлен ДТЗ тяжелой степени; в то время как у 8 – отмечалась средняя тяжесть болезни.

У 18 больных АПС типа 3 ДТЗ сочетался с аутоиммунной офтальмопатией (АО), в то время как в 1 случае он ассоциировался с сахарным диабетом типа 1.

У больных АО степень тяжести болезни оценивалась на основании данных объективного осмотра, заключения УЗИ и КТ глазных орбит, консультации офтальмолога. У 12 больных АПС типа 3 АО была средней тяжести, у 4 – тяжелой, у 2 – легкой степени. Нами установлено, что у больных АПС типа 3 степень тяжести и тип терапии ДТЗ никакого влияния на течение аутоиммунной офтальмопатии не оказывали. Исходили из того, что в результате интенсивной глюкокортикоидной терапии только у 9 больных (50%) достигнуто излечение АО. Причем, у 13 больных АО при лечении ДТЗ применялась анти тиреоидная медикаментозная терапия, у 5 – хирургическое лечение, у 1 – лучевая терапия. Больные ДТЗ подвергшиеся хирургическому лечению и лучевой терапии находились в состоянии гипотиреоза, в связи с чем получали заместительную тиреоидную терапию левотироксином. Из 13 больных ДТЗ, получивших анти тиреоидную медикаментозную терапию, у 8 – достигнут эутиреоз, в то время как у 5 лиц после завершения курса лечения манифестировал рецидив болезни.

Полученные данные позволили нам утверждать, что излечение ДТЗ является необходимым, однако абсолютно не достаточным условием для полного излечения аутоиммунной офтальмопатии. Данный вывод является дополнительным подтверждением того неопровержимого факта, что ДТЗ и АО, будучи родственными (генетически) аутоиммунными заболеваниями, тем не менее, являются независимыми и самостоятельными болезнями. Подобной точки зрения придерживаются большинство тиреодологов [1,7,15].

Наконец, у 1 больного АПС типа 3 ДТЗ был ассоциирован с СД типа 1.

Результаты проведенного исследования позволяют нам сделать вывод о том, что в структуре АПС типа 3 из аутоиммунных заболеваний щитовидной железы превалирует аутоиммунный тиреоидит. Причем АИТ чаще всего был ассоциирован с СД типа 1, далее следовали: витилиго, алопеция, аутоиммунная офтальмопатия, мембрано-пролиферативный гломерулонефрит. В то же время, диффузный токсический зоб, как правило, сочетался с аутоиммунной офтальмопатией. Причем степень тяжести и тип терапии ДТЗ не оказывали влияния на эффективность лечения АО.

3 տիպի ատոտոիմուն պոլիգլանդուլյար համախտանիշի կլինիկական ընթացքի առանձնահատկությունները

Ս.Ա. Ներսեսյան, Ն.Վ. Գոգյան, Հ.Ն. Կոնատյան

Ուսումնասիրվել են 3 տիպի ատոտոիմուն պոլիգլանդուլյար համախտանիշի (ԱՊՀ) ընթացքի կլինիկական առանձնահատկությունները:

Վահանաձև գեղձի ատոտոիմուն հիվանդությունները (ՎԳԱՀ) կազմում են 3 տիպի ԱՊՀ-ի հիմքը: Ատոտոիմուն քիրեոիդիտը (ԱԽԹ), որը հայտնաբերվել է 3 տիպի ԱՊՀ-ով հիվանդների 59.6%-ի մոտ, հաճախ զուգակցվում է 1 տիպի շաքարային դիաբետի (ՇԴ) հետ: Բացի այդ, ԱԽԹ-ը ասոցացվել է վիտիլիգոյի, ալոպեցիայի, ատոտոիմուն օֆթալմոպաթիայի, քաղանքա-պրոլիֆերատիվ օֆթալմոպաթիայի (ԱՕ) հետ: Դիֆուզ բուժավոր խալիայի (ԴԹԽ) ծանրության աստիճանը և անցկացրած բուժումը չեն ազդել ԱՕ-ի բուժման արդյունավետության վրա: 3 տիպի ԱՊՀ-ով 1 հիվանդի մոտ հաստատվել է ասոցիացիա ԴԹԽ-ի և 1 տիպի ՇԴ-ի միջև:

Peculiarities of the clinical course of type 3 autoimmune polyglandular syndrome

S.A. Nersesyan, N. V. Gogyan, R.N. Krnatyan

The peculiarities of clinical course of type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS) were studied. Autoimmune thyroid diseases (AITD) are in the basis of type 3 APS. Autoimmune thyroiditis revealed in 59, 6 % of the patients with type 3 APS was frequently combined with type 1 diabetes mellitus. Furthermore, AITD was also associated with vitiligo, alopecia, autoimmune ophthalmopathy and membrane-proliferative glomerulonephritis. Graves' disease (GD), found out in 40,4 % of the patients with type 3 APS, was associated with autoimmune ophthalmopathy (AO). The degree of severity and the type of therapy did not influence the AO treatment results. The association between GD and type 1 diabetes mellitus was confirmed in a patient with type 3 APS.

Литература

1. Балаболкин М.Н., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреология. Учебн.пособие, М., 2007.
2. Лванг С.К., Чжо-Ек Тые. Обучение медицинской статистике. ВОЗ, Женева, 1989.
3. Amerio P., Tracanna M., De Remigis P. et al. Vitiligo associated with other autoimmune disease: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. Clin.Exp. Dermatol., 2006, Sep;

- 31(5), p.7469.
4. Balazs C., Feher J. Associations of autoimmune disorders in endocrine disease. *Orv. Hetil.*, 2009 Aug 23, 150(34): 158997.
 5. Boelaert K., Newby P.R., Simmonds M.J., Holder R.L. et al. Prevalence and relative risk of the other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med.*, 2010 Feb; 123(2): 183, p.19.
 6. Elefsiniotis I.S., Papotsimpas G., Liatsas G.D., Tasidou A., Moulakakis A. Atypical autoimmune polyglandular syndrome type 3 overlapped by chronic HCV infection resulting in carcinogenesis and fatal infection. *South. Med. J.*, 2008 Jun 14; 101(7):7568.
 7. Grzesiuk W., Szydłarska D., Pragaż A., BarAndziak E. Thyroid-associated orbitopathy in patients with Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2008 May; 118(5): 31821.
 8. Hunger-Battefeld W., Fath K., Mandecka A. et al. Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome in patients with diabetes mellitus type 1. *Med. Klin. (Munich)*, 2009 Mar 15; 104(3): 183-191. Epub 2009 Apr 1.
 9. Kasumagic Halilovic E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2008; 16(3): 1235.
 10. LamTse W.K., Batstra M.R., Koeleman B.P. et al. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2003 Sep; 1(1): 2237.
 11. Molino Garrido M.J., Enriquez R., MoraRufete A., Sirvent A.E., GuillenPonce C. Primary hyperaldosteronism associated with vitiligo vulgaris and autoimmune hypothyroidism. *Am. J. Med. Sci.*, 2007 Mar; 333(3): 17880.
 12. Oki K., Yamane K., Koide J. et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis. *Endocrin. J.*, 2006 Oct; 53(5): 705-9. Epub 2006 Sep 1.
 13. Queiroz M.S. Type 1 diabetes and autoimmune polyendocrine syndromes. *Arg. Bras. Endocrinol., Metab.*, 2008 Mar; 52(2): 198204.
 14. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J. et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Pediatr. Diabetes*, 2009 Dec 8. [Epub ahead of print].
 15. Tjiang H., Lahooti H., McCorguodale T., Parmar K.P., Wall J.R. Eye and eyelid abnormalities are common in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 2010 Mar; 20(3): 28790.
 16. Van den Driessche A., EenkhooV., Van Gaal., De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth. J. Med.*, 2009 Dec; 67(11): 37687.