

7universum.com
UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 10(55)

Декабрь 2018

Москва
2018

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 10(55). М.,
Изд. «МЦНО», 2018. – 8 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/10-55>

ISSN (печ.версии): 2500-1256

ISSN (эл.версии): 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2018.55.10

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2018 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Эндокринология	4
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА II ТИПА	4
Патюченко Ольга Юрьевна	
Бережная Елизавета Владимировна	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ****ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ АУТОИММУННОГО
ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА II ТИПА****Патюченко Ольга Юрьевна***канд. биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
РФ, г. Ростов-на-Дону***Бережная Елизавета Владимировна***студент, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
РФ, г. Ростов-на-Дону
E-mail: liberezhnaya@yandex.ru***GENETIC BASIS OF FORMATION OF TYPE II AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR
SYNDROME****Olga Patyuchenko***Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Rostov state medical University Rostov-on-Don,
Russia, Rostov-on-Don***Elizaveta Berezhnaya***Student, Department of histology, cytology and embryology, Rostov state medical University Rostov-on-Don,
Russia, Rostov-on-Don***АННОТАЦИЯ**

Статья посвящена механизмам возникновения достаточно редкого заболевания - аутоиммунного полигланулярного синдрома 2 типа или синдрома Шмидта, представляющего собой поражение двух или более желез эндокринной системы, вместе с которым могут возникать аутоиммунные расстройства неэндокринной природы. Редкость аутоиммунного полигланулярного синдрома обуславливает трудность диагностики данного заболевания. Кроме того, при наличии у пациента аутоиммунного заболевания необходимо комплексное обследование для исключения сопутствующих проявлений аутоиммунного полигланулярного синдрома. В связи с этим необходимо учитывать генетические основы возникновения аутоиммунного полигланулярного синдрома, которые имеют важное практическое значение, позволяющее целенаправленно проводить обследование пациента и точно поставить диагноз.

ABSTRACT

The article is devoted to the mechanisms of appearance of a rather uncommon disease - autoimmune polyglandular syndrome type 2 or Schmidt syndrome, which is a lesion of two or more endocrine glands, together with which autoimmune disorders of non-endocrine nature can occur. The rarity of autoimmune polyglandular syndrome causes the difficulty of diagnosing this disease. Besides that, if the patient has an autoimmune disease, a comprehensive examination is necessary in order to exclude concomitant manifestations of autoimmune polyglandular syndrome. In this regard, it is necessary to take into account the genetic basis of the emergence of autoimmune polyglandular syndrome, which are of great practical importance, allowing for targeted examination of the patient and accurately diagnose.

Ключевые слова: аутоиммунный полигланулярный синдром, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный синдром.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, autoimmune syndrome.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Рассмотреть генетические механизмы формирования АПС-2 и показать значимость своевременной диагностики и лечения АПС-2 в клинической практике.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В клинической практике мы столкнулись с труднодиагностируемым течением аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа и представляем вашему вниманию клиническое наблюдение пациентки с АПС-2, представленным хронической надпочечниковой недостаточностью и аутоиммунным тиреоидитом Хашимото.

Пациентка N., 34 года, поступила в приемное отделение в экстренном порядке с жалобами на постоянную слабость, вплоть до обморочных состояний; головокружение, одышку при незначительной физической нагрузке, онемение конечностей, тошноту, позывы к рвоте, ощущение «кома в горле», жидкий стул, снижение АД до 58/42 мм.рт.ст., боли в животе (преимущественно в эпигастрии), потерю аппетита в целом, тягу к соленой пище, резкую потерю в весе (4,5 кг за месяц). [1,2,3,4]

Из анамнеза. Слабость, головокружение, одышку, головные боли пациентка отмечает в течение последних двух лет. По этому поводу пациентка лечилась в частной клинике, где ей был поставлен диагноз «Вегето-сосудистая дистония». Самостоятельно принимала ампициллин, хлористый кальций. В случае низкого давления - аскофен. Отмечает значительное ухудшение состояния в течение последних 2-3 дней. Жалобы появились после перенесенной ОРВИ.

Доставлена в приемный покой с АД 60/48 мм.рт.ст., тошнотой, рвотой. Госпитализирована в ОРИТ.

Данные объективного осмотра: Общее состояние тяжелое, гипотония неясной этиологии с симптомами общей дегидратации организма. Сознание ясное. Рост 170 см, вес 55 кг. Кожные покровы сухие, с шелушениями. Оволосенение скудное. Гиперпигментация кожи век, шеи, сосков, местах трения одежды и естественных складок. Также коричневые пятна на слизистой оболочке верхнего неба в ротовой полости. Язык влажный, запаха ацетона изо рта нет. Патологий со стороны дыхательной системы нет. ЧДД- 17 в минуту. Тоны сердца глухие, ЧСС-106 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги, чувствительная при пальпации. Селезенка не пальпируется. Стул склонен к поносам, до 5 раз в сутки. Диурез в N. Отеки не выражены.

Данные нейро-эндокринной системы: Пациентка контакту доступна. Интеллект сохранен. Щитовидная железа при пальпации увеличена, плотноватая, неоднородная, подвижная, безболезненная. Глазные симптомы отрицательные.

Вторичные половые признаки не соответствуют полу и возрасту. Отсутствует менструация.

Была осмотрена эндокринологом в связи с подозрением на хроническую надпочечниковую недостаточность. Пациентке было назначено исследование гормонального статуса (табл.1).

Таблица 1.

Результаты гормонального исследования

Показатель	Значение	Норма
Кортизол, нмоль/л	60	180-650
ТТГ, мкМЕ/мл	16,53	0,25-3,3
АКТГ, пг/мл	930	< 46
Св. Т4, пмоль/л	15,5	10-25
АТ к ТПО, Ед/мл	26,5	< 30
АТ к ТГ, МЕ/мл	82,7	< 100

Была проведена компьютерная томография брюшной полости, результат которой - атрофированные надпочечники.

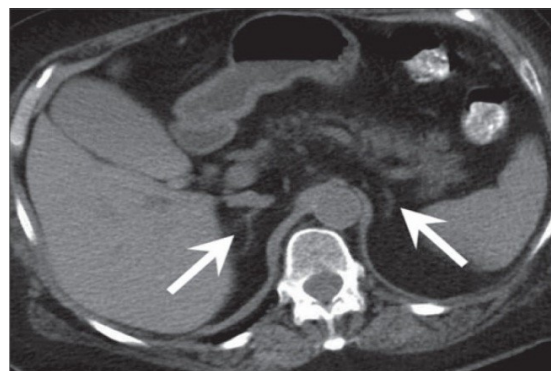


Рисунок 1. КТ брюшной полости

Для точной установки диагноза была проведена биопсия. При исследовании материалов от большого с надпочечниковой недостаточностью обнаруживается фиброз ткани и лимфоидные инфильтрации в клубочковой и пучковой зонах. В связи с этим развивается неполное снабжение клеток и органов-мишеней важными гормонами, что в случае отсутствия лечения приводит к более серьезной патологии (криз).

В случае наличия одной аутоиммунной патологии целесообразно проводить осмотр на наличие/отсутствие поражения другой эндокринной железы.

При визуальном осмотре - щитовидная железа плотная при пальпации, структура-бугристая.

Было проведено ультразвуковое исследование, вследствие которого выявилась гипоэхогенность железы и появление выраженных диффузных изменений. Выявлено образование (узел) размеров 1,5 см.

Рекомендована биопсия.

При биопсии обнаруживают диффузную инфильтрацию железы лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками и плазматическими клетками. Видны лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами. Тиреоидные фолликулы в большинстве

случаев разрушены, а их БМ повреждена. Наблюдается фиброз, что и придает щитовидной железе бугристую поверхность. [11].

Диагноз- аутоиммунный тиреоидит Хашимото.

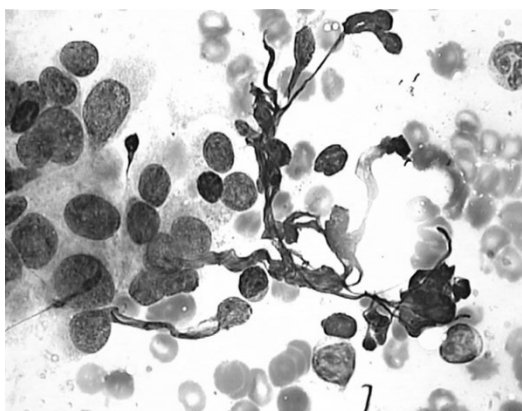


Рисунок 2. Биопсия щитовидной железы при АИТ

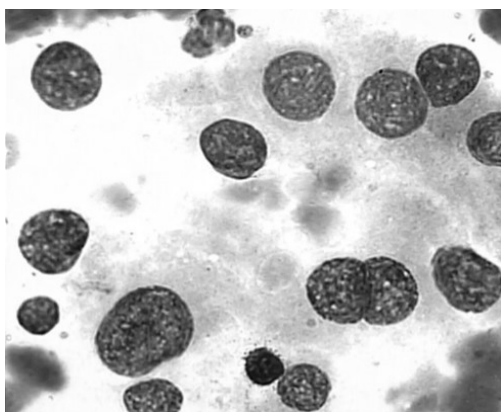


Рисунок 3. Биопсия щитовидной железы при АИТ

Таким образом со временем часть клеток щитовидной железы погибает, а оставшихся не хватает для выработки необходимого количества гормонов.

Развивается гормональная недостаточность – гипотиреоз.

Как известно, симптомокомплекс, включающий ХНН и АИТ, носит название аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа.

Данные изменения в эндокринных железах запускают, естественно, генные механизмы, требующие, в свою очередь, для своего запуска триггерные факторы, которыми и являются инфекционные заболевания, диетические, а также экологические факторы.

Так, АПС - это заболевание, основанное на наследственной предрасположенности. Маркером предрасположенности является носительство галотипа HLA-DR3, HLA-DQB1*0201 Патологический процесс выявляется у представителей одной семьи на протяжении нескольких поколений. В большинстве случаев изначально возникает одна аутоиммунная патология (преимущественно ХНН) и из-за наличия соответствующих антител развивается следующая (аутоиммунный тиреоидит). [6,6,10]

Предрасположенность к данному заболеванию основывается на мутации гена AIRE 9 G228W в экзоне 6) - аутоиммунного белкового регулятора, в результате чего нарушается экспрессия органоспецифических аутоантител в тимусе в период формирования Т-лимфоцитов. Этот белок содержит функциональные области: N-конец содержит как гомогенно окрашивающую область (HSR), которая, как считается, участвует в димеризации и последовательности ядерной локализации. Середина белка Aire содержит домен SAND, который показывает гомологию с ДНК-связывающим доменом членов семейства Sp100. С-конец содержит богатый пролином регион (PRR) и два гомеодомена растений (PHD). PRR может иметь важное значение для комплексообразования связанных с ДНК транскрипционных коактиваторов. На рисунке показаны некоторые из важных мутаций, обнаруженных у пациентов с APS. Было выявлено более 60 мутаций, разбросанных по всему гену. [5,8,13]

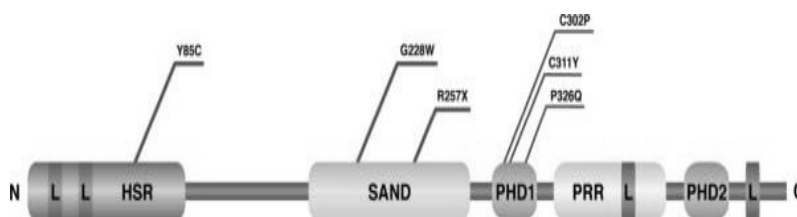


Рисунок 4. Мутации гена AIRE

Нарушения происходят в 21 паре хромосом и в организме на собственные антигены иммунной реакции не происходит. Таким образом, генные нарушения влекут за собой развитие АПС и некоторых подтипов HLA, имеющих важное значение в развитии синдрома Шмидта

В качестве нарушений антигенов в системе HLA выступают подтипы DR3, DR4, DR5, B8, Dw3, CTLA-4, HLA-B8, MICAS.1. Возникает аномальная

дефектная экспрессия подтипов системы на клетках эндокринных желез, запускаемая экологическими факторами.

По данным последних исследований причина большинства аутоиммунных патологий кроется в лимфоидной и макрофагальной инфильтрации органа-мишени, происходящей из-за нарушения Т-клеточного иммунитета: возникает генетическая предрасположенность, она определяется полиморфизмом

генов CTLA-4 и RPTN-22 (в норме-они регулируют функции Т-клеток) , из-за которых уже и появляются нарушения в регуляторных CD4+ и CD25+ Т-лимфоцитах, формирующих иммунный ответ путем влияния на функцию Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов. У CD4+ и CD25+ Т-лимфоцитов хотя и определяется нормальный фенотип, но нарушается способность подавлять пролиферацию Т-клеток. Данные изменения выявляются лишь в наследственной передаче заболевания в отличие от спорадически возникающих, т.е. наследуется предрасположенность к нарушению регуляции функции Т-клеток. Вследствие нарастает высокая активность у Т-киллеров и Т-хелперов и развиваются поражения: деструкция ткани, атрофия органа и недостаточная продукция соответствующего гормона. В-лимфоциты, в свою очередь, продуцируют аутоантитела к компонентам структуры железы, как правило, к ферментам, принимающим непосредственное участие в синтезе гормонов. [9,10]

Для лечения аутоиммунного полигланулярного синдрома используется, как правило, заместительная гормональная терапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Представленный клинический случай демонстрирует сочетание нескольких эндокринопатий,

имеющих в основе своего возникновения нарушение генных механизмов. Как правило, у пациентов аутоиммунное заболевание может протекать бессимптомно, но из-за индуцирующего влияния, например, перенесенного инфекционного заболевания, как в представленном клиническом случае, приобретать резко выраженную симптоматику, вплоть до критических состояний. Целесообразно в сборе анамнеза исключать наличие заболевания в родословной, а также проводить скрининг на наличие другого компонента синдрома. У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием развитие второго в течение жизни происходит в 25 % случаев, а при наличии болезни Аддисона – в 50 % случаев. При этом манифестацию одного аутоиммунного заболевания от возникновения других компонентов синдрома может отделять много лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рекомендуем расширить мониторингирование на медицинских осмотрах с включением исследования гормонального фона крови у лиц, включенных в группу риска АПС-2, т.к. для благоприятного исхода заболевания необходим комплексный подход и своевременная диагностика.

Список литературы.

1. Van den Driessche A. et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67(11):376-87. [PubMed]
2. Hansen M.P., Matheis N., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World journal of diabetes.* 2015;6(1):67.
3. Betterle C, Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg. *Clin Exp Immunol* 2004;137:2:225-233.
4. Maurer A, Schwarting A, Kahaly GJ. Polyglandular 9. autoimmune syndromes.// *Z Rheumatol.* 2011;70:752- 754, 756-759. [PubMed]
5. Graves III L., Klein R. M., Walling A. D. Addisonian 10. crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. *Southern medical journal* 2003;96(8):824-828.
6. Kahaly, G.J. & Frommer, L. *J Endocrinol Invest* 11. (2017). <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9>. [PubMed]
Дедова И.И., Мельниченко Г.А.(ред.) Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 1072с.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 432с.
8. Киселева Т.П. Одинцова О.Н. Результаты исследований ранней фазы секреции инсулина у больных аутоиммунным тиреоидитом в клиническом эутиреозе. *Мат. 11-ой научно-практической конференции врачей ГКБ №40 г. Екатеринбург. Екатеринбург; 1993; С. 113-114.*
9. Киселева Т.П., Романова Т.В, Северина Т.И и др. Некоторые особенности клиники и течения аутоиммунного тиреоидита как «второй» болезни. *Мат. 4-го Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. Ульяновск; 1996; С. 73-75.*
10. Одинцова О.Н., Северина Т.И. Два случая аутоиммунных полиэндокринопатий. *Проблемы эндокринологии.* 1989; 3: 44-45.
11. Диагностика и лечение аутоиммунного полигланулярного синдрома у взрослых / А. А. Ларина [и др.] // *Клиническая медицина.* – 2012. – № 8. – С. 64–66.
12. Ларина, А. А. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики / А. А. Ларина, Е. А. Трошина, О. Н. Иванова // *Проблемы эндокринологии.* – 2014. – № 3. – С. 43–52.

Научный журнал

**UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ**

№ 10(55)
Декабрь 2018

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 66241 от 01.07.2016
Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Подписано в печать 11.12.18. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 0,5. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
125009, Москва, Георгиевский пер. 1, стр. 1, оф. 5
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

16+