

◆ ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.43-092:612.017.1]-008.6-036.1

А. В. Древаль, Т. С. Камынина, О. А. Нечаева, Р. С. Тишенина, Е. М. Орлова

ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ АУТОИММУННЫЙ СИНДРОМ I ТИПА

Отделение терапевтической эндокринологии (руководитель — проф. А. В. Древаль) Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. В. Владимирского

Полигландулярные аутоиммунные синдромы (ПАС) характеризуются первичным, возникающим в различной последовательности поражением 2 периферических эндокринных желез или более, сопровождающимся их гиподисфункцией вследствие полной или частичной деструкции аутоиммунного генеза, что подтверждается обнаружением в них идентичных гистологических изменений (лимфоцитарной инфильтрации) [1—5].

Эндокринные аутоиммунные заболевания нередко сочетаются с неэндокринной патологией аутоиммунного генеза. Различают 3 типа ПАС, дифференцируемых на основании клинико-иммуногенетических критериев: 1) ПАС-I (Whitaker-синдром), главными компонентами которого являются хронический слизисто-кожный кандидоз (ХСКК), гипопаратиреоз (ГПТ), первичный гипокортицизм [1—4, 7]; 2) ПАС-II (синдром Schmidt), который характеризуется сочетанием первичного гипотиреоза, гипокортицизма с сахарным диабетом 1-го типа (СД1), аутоиммунным гипопаратиреозом, гипогонадизмом [4, 6, 9]; 3) ПАС-III, который диагностируют при выявлении СД1 в комбинации с хроническим лимфоцитарным тиреоидитом, пернициозной анемией, витилиго, алопецией [9]. Аутоиммунные эндокринные компоненты ПАС являются генетически детерминированными заболеваниями. Об этом свидетельствуют результаты семейных генетических исследований. Вирусной инфекции уделяется роль одного из внешних факторов, инициирующих аутоиммунную атаку в отношении органов-мишеней у индивидуумов, генетически 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 года рождения, проживающая в Московской области, находилась на лечении в отделении терапевтической эндокринологии МНИКИ с 13.10.04 по 29.10.04. Диагноз при поступлении: хронический гипокортицизм аутоиммунного генеза средней тяжести в фазе декомпенсации. Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита средней тяжести в фазе субкомпенсации. Тотальная алопеция. Хронический атрофический гастрит в стадии ремиссии.

Госпитализирована с целью обследования по поводу первичного гипокортицизма, гипотиреоза, подбора адекватной гормональной заместительной терапии, а также верификации клинически предполагаемого диагноза еще одного аутоиммунного эндокринного заболевания — хронического ГПТ. При поступлении предъявляла жалобы на прогрессирующее снижение

массы тела (на 10 кг за 1 год), двоение в глазах, судорожные подергивания мышц голени и кистей рук, чувство "кома в горле", потемнение кожных покровов, нарушение менструального цикла (по типу олигоопсоменореи).

В результате проведенного исследования был диагностирован ГПТ, что позволило верифицировать ПАС-I. Неэндокринный аутоиммунный компонент ПАС-I (тотальная алопеция) диагностирован в 17-летнем возрасте. С 35 лет наблюдается эндокринологом по поводу первичного гипотиреоза. С этого времени проводится заместительная терапия L-тироксином. Потемнение кожных покровов и гипотония наблюдаются 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 терапия преднизолоном. Судорожные подергивания мышц голени и кистей рук впервые ощутила в 34-летнем возрасте. Прогрессирующее ухудшение состояния здоровья отмечает в течение 2 мес, предшествовавших госпитализации (усиление интенсивности общей мышечной слабости, гиперпигментации на фоне снижения показателей АД — 80/50 мм рт. ст., появление судорожного синдрома — ларингоспазма; парестизии губ, пальцев кистей рук, стоп; подергивание мышц лица, приступообразные эпизоды карпопедального спазма). Содержание Ca^{2+} , P в крови никогда ранее не определялось, Са-содержание препараты и препараты витамина D не получала.

Перенесенные заболевания: частые заболевания ОРВИ, аппендэктомия (1974), сальпингопластика (1992), экстракорпоральное оплодотворение (1994) без эффекта; хронический атрофический гастрит (с 1984 г.). Менархе в 13 лет. Менструации регулярные до 1994 г. Беременностей не было. Последние 10 лет — дисменорея (с 2002 г. по типу олигоопсоменореи).

Данные обследования. Состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое (ИМТ 20 кг/м²). Отсутствует рост волос на голове — alopecia totalis. Кожные покровы гиперпигментированы. Очаги наиболее интенсивной пигментации наблюдаются в области локтей, коленных суставов, ареол, каймы губ, ладонных линий, десен, в местах чрезмерного трения кожи одеждой. Мышечная ригидность. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Сердечные тоны приглушены. Пульс 78 в минуту, ритмичный. АД 90—110/50—80 мм рт. ст. Органы пищеварения, мочеотделения без патологии. Гиперрефлексия. Менингеальные симптомы не определяются. Щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена, имеет эластичную консистенцию, легко смещается при пальпации. Положительные симптомы Труссо, Хвостека.

Клинический анализ крови: Нь 140 г/л, эр. 4,42 · 10¹²/л, цв. пок. 0,95, л. 16,1 · 10⁹/л, п. 1%, с. 53%, э. 1%, б. 1%, лимф. 34%, мон. 10%, пл. кл. 0; СОЭ 12 мм/ч. Анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: билирубин прямой 15 мкмоль/л (норма 0—5 мкмоль/л), билирубин непрямой 15 мкмоль/л (норма 5—21 мкмоль/л), холестерин 6,9 ммоль/л (норма 1,3—5,2 ммоль/л), белок 80 г/л (норма 65—80 г/л), мочевина 7,5 ммоль/л (норма 1,7—8,3 ммоль/л), креатинин 77 мкмоль/л (норма 44—123 мкмоль/л), глюкоза 4,5 ммоль/л (норма 3,3—5,9 ммоль/л), К 5,1 ммоль/л (норма 4,0—5,2 ммоль/л), Na 136 ммоль/л (норма 131—152 ммоль/л), Са_{общ} 1,6 ммоль/л (норма 2,1—2,55 ммоль/л), Са²⁺ 0,62 ммоль/л (норма 1,08—1,31 ммоль/л), P_{искр} 1,95 ммоль/л (норма 0,81—1,62 ммоль/л), хлориды 93 ммоль/л (норма 94,6—115,1 ммоль/л), АСТ 26 Ед/л (норма < 40 Ед/л), АЛТ 21 Ед/л (норма < 40 Ед/л), щелочная фосфатаза 64 Ед/л (норма 39—117 Ед/л). Гормональное исследование: ТТГ 7,37 мкЕД/мл (норма 0,2—4,0 мкЕД/мл), свТ₄ 21,7 пмоль/л (норма 11,0—23,0 пмоль/л), свТ₃ 3,8 пмоль/л (норма 1,0—2,8 пмоль/л), уровень антител к

ТПО 55,6 Ед/мл (норма 0—30 Ед/мл), АКТГ 16,2 пмоль/л (норма 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 пг/мл (норма 11—62 пг/мл).

УЗИ ЩЖ: структура диффузно-неоднородная. Объем ЩЖ 5,9 см³. УЗИ органов брюшной полости: верифицирован холелитиаз. Учитывая жалобы на двоение в глазах, проведено МРТ головного мозга, позволившая исключить поражение тканей орбит и церебральную патологию. ЭКГ: синдром ранней реполяризации желудочков, нормальное направление электрической оси сердца, признаки гипокальциемии.

В референс-лаборатории Российского НИИ геронтологии Минздрава России 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 полимеразной цепной реакции 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.

В Медико-генетическом научном центре (лаборатория наследственных болезней обмена веществ) методом ДНК-диагностики верифицирована находящаяся в гомозиготном состоянии частная мутация R257X AIRE-гена, характерная для ПАС-I.

Гастроэнтерологом диагностированы хронический атрофический гастрит (ремиссия), желчно-каменная болезнь (ЖКБ); гинекологом — дисменорея, хронический сальпингоофорит вне обострения. Результаты клинико-гормонального исследования свидетельствовали о декомпенсации хронического первичного гипокортицизма, ГПТ, гипотиреоза.

Диагноз и дифференциальный диагноз. ПАС-I диагностирован на основании сочетания нескольких эндокринных аутоиммунных заболеваний (ГПТ, гипокортицизм, первичный гипотиреоз) с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (алопеция, хронический атрофический гастрит). ГПТ и гипокортицизм — 2 из 3 главных составляющих ПАС-I (клиника ХСКК отсутствовала). Это имело важное значение при проведении клинической дифференциальной диагностики, предусматривающей исключение ПАС-II и ПАС-III. Обнаруженная в данном наблюдении HLA-ассоциативная связь с генетическим аллелем DRB1*11 (сопоставимым с HLA-DR5) обозначена как характерная для ПАС-I в клинико-иммуногенетическом исследовании С. Betterle и соавт. [4].

Лечение. Терапия тахистином (по 10 капель утром) и препаратом "Са-D₃-Никомед" (по 1 таблетке 2 раза в день) использована для коррекции гипокальциемии. Компенсация гипокортицизма была достигнута на фоне назначения преднизолона (2 таблетки — в 7.00, 1 таблетка — в 13.00). С учетом показателя ТТГ (7,37 мкЕД/мл) доза L-тироксина постепенно была увеличена до 100 мкг. Назначенная терапия способствовала существенно улучшению состояния: мышечная слабость возникла лишь при психоэмоциональном напряжении, стабилизировалось АД (105—110/70 мм рт. ст.), восстановился менструальный цикл. Выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить динамическое обследование в эндокринологическом кабинете НКО МОНИКИ.

1-й амбулаторный визит (15.11.04). Состояние удовлетворительное. АД 110/70 мм рт. ст. Сохраняется ощущение подергивания мышц голсней, симптом Хвостека слабо положительный. Удерживается гипокальциемия: Са²⁺ 0,8 ммоль/л (норма 1,08—1,31 ммоль/л), P_{несорг} 1,9 ммоль/л (норма 0,81—1,62 ммоль/л). Доза тахистина увеличена до 16 капель в день.

2-й амбулаторный визит (03.02.05): АД 130/80 мм рт. ст. Симптом Хвостека отрицательный. Менструации регулярные (через 28 дней). Появился рост пушковых волос на голове. Са_{общ} 2,0 ммоль/л (норма 2,1—2,55 ммоль/л), Са²⁺ 1,02 ммоль/л, P_{несорг} 1,6 ммоль/л, ТТГ 6,24 мкЕД/мл, свТ₄ 21,9 пмоль/л, свТ₃ 1,5 пмоль/л, АКТГ 6,0 пмоль/л. С целью достижения компенсации гипокортицизма пациентка была переведена на терапию таблетированным гидрокортизоном ("Кортеф").

ПАС-I — редкое моногенное аутоиммунное заболевание со спорадическим аутосомно-рецессивным менделевским типом наследования. На-

рушение иммунитета при нем обусловлено мутацией единственного регулирующего иммунитет гена AIRE-1, расположенного на хромосоме 21q22.3. Сообщается о наибольшей заболеваемости в Финляндии, Сардинии и в популяции иранских евреев [8].

Время дебюта ПАС-I варьирует от детского возраста до 44 лет [5]. Пик манифестации приходится на 12—15 лет. Соотношение мужчины/женщины соответствует 0,8—1,5:1. ПАС-I слабо ассоциирован с HLA класса I (A3, A28) и класса II (DR-генами). Сообщается о некоторой ассоциации с гаплотипами DR3 (относительный риск 1,89) и DR5 (относительный риск 2,85) [4]. Обнаружение в нашем наблюдении аллеля HLA-DRB1*11 (сопоставимого с DR5) подтверждает данную закономерность. Сообщается также о снижении риска развития у больных ПАС-I СД1 при гаплотипе DQ6 [9].

Главными диагностическими критериями ПАС-I, составляющими классическую триаду, являются ГПТ, ХСКК, первичный гипокортицизм. Диагноз ПАС-I устанавливается при наличии комбинации любых 2 из 3 указанных аутоиммунных компонентов. В качестве дополнительных компонентов рассматриваются первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, СД1, алопеция, синдром мальабсорбции, хронический атрофический гастрит, гипоплазия эмали (нередко предшествующая развитию ГПТ).

Последовательность развития ГПТ, ХСКК, гипокортицизма может быть различной. Распространенность ГПТ составляет 60—89%, ХСКК — 80%, гипокортицизма — 60%, недостаточности гонад — 40—45%, гипотиреоза — 12%, алопеции — 29—32%, СД1 — 1—4% [4, 9, 10]. С повышенной частотой среди больных ПАС-I диагностируется ЖКБ. ГПТ дебютирует в возрасте от 3 мес до 44 лет, гипокортицизм — от 6 мес до 41 года, ХСКК — от 1 года до 36 лет [4].

Диагноз ГПТ подтверждается характерной клинической симптоматикой (парестезии губ, пальцев, кистей рук, стоп, карпопедальный спазм, ларингоспазм, приступы судорог, возможно развитие катаракты, отека диска зрительного нерва) в сочетании с гипокальциемией, гиперфосфатемией, пониженной концентрацией паратгормона в крови. У 49—56% больных ГПТ обнаруживают антитела к Са-чувствительным рецепторам клеток паращитовидных желез [10]. Диагноз гипокортицизма не вызывает затруднений при наличии классического симптомокомплекса (слабость, быстрая утомляемость, генерализованная гиперпигментация кожи и слизистых, гипотония, гастроинтестинальные синдромы). Диагноз подтверждается при обнаружении снижения концентрации кортизола в крови, свободного кортизола в моче и при повышенном уровне АКТГ. При подозрении на ХСКК осуществляется дерматологическое обследование.

У каждого пациента при выявлении гиподисфункции 2 эндокринных желез и более необходимо 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, P450scс, ТПО, глутаматдекарбоксилазе и клеткам поджелудочной железы, ткани надпочечников, яичников, поверхностным клеткам желудка. Однако следует помнить, что отсутствие этих антител не исключает наличие патологии [3, 9, 11].

Лечение. Терапией первого выбора ПАС-I является заместительная гормональная терапия и коррекция электролитных нарушений. Для коррекции гипокальциемии при ГПТ применяют препараты кальция и витамина D. Компенсация гипокортицизма осуществляется с помощью подбора адекватных доз препаратов кортикостероидов. Для заместительной терапии гипотиреоза проводится терапия L-тироксином. Для лечения грибковой инфекции используется флюконазол и кетоконазол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенбарт Д. // Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. — М., 1999. — С. 946—954.
2. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 24. — С. 1088—1094.
3. Baker J. R. // J. A. M. A. — 1997. — Vol. 278, N 22. — P. 1931—1937.
4. Betterle C., Greggio N. A., Volpato M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 4. — P. 1049—1055.
5. Betterle C., Dal Pra Ch., Mantero F., Zanchetta R. // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23, N 3. — P. 327—364.
6. Chen Q., Kukreja A., Maclaren N. K. // Endocrinology / Eds L. J. de Groot, J. L. Jameson. — 4-th Ed. — Philadelphia, 2001. — Vol. 1. — P. 587—599.
7. Davidson A., Diamond B. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 5. — P. 340—350.
8. Eisenbarth G., Verge C. // Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — 1998. — P. 1651—1659.
9. Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350, N 20. — P. 2068—2079.
10. Schott M., Scherbaum W. A. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 10. — P. 1032—1033.
11. Soderbergh A., Myhre A. G., Ekwall O. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 557—562.

Поступила 01.12.05

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 616.379-008.64-07:616.831-018-076.4

С. А. Шестакова¹, Р. П. Степанов², Г. А. Григоренко¹, Н. В. Федорова¹, Ю. Н. Тишкова¹

АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА И СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

¹Кафедра патофизиологии (зав. — проф. Н. Н. Петрищев) и кафедра неврологии (зав. — акад. РАМН А. А. Скоромец) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, ²Отдел морфологии (зав. — член-корр. РАМН В. А. Отеллин) ГУ НИИЭМ РАМН, Санкт-Петербург

У крыс с сахарным диабетом (СД) исследовали состояние ферментативных и неферментативных компонентов системы антиоксидантной защиты (САЗ) и процессов липопероксидации в гомогенатах ткани головного мозга через 30, 60 и 90 сут после введения аллоксана. Обнаружено снижение буферной емкости САЗ: уменьшение активности супероксиддисмутазы (60-е и 90-е сутки СД), глутатионпероксидазы и антирадикальной активности (90-е сутки) и глутатионредуктазы (во все сроки СД). Это сопровождалось прогрессирующим усилением процессов липопероксидации (по уровню малонового диальдегида), достигшим максимальной выраженности на 90-е сутки течения СД. Проведенный одновременно ультраструктурный анализ ткани головного мозга выявил слабо выраженные окислительные повреждения всех клеточных элементов, которые усиливались к 90-м суткам СД. Наиболее выраженные изменения обнаружены в нейроглиальных клетках, особенно в астроцитах, по сравнению с нейронами и эндотелиоцитами микрососудов мозга.

Введение крысам с СД препарата альфа-липовой кислоты эспа-липона оказало выраженное положительное влияние на состояние компонентов САЗ, способствовало исчезновению активных проявлений патологических процессов в нейроглиальных клетках и нейронах и развитию в сохранившихся клетках компенсаторно-восстановительных процессов.

Ключевые слова: сахарный диабет, головной мозг, антиоксиданты, липопероксидация, цитопатология, альфа-липовая кислота.

The state of enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidative defense system (ADS) and lipid peroxidation was studied in the homogenates of the brain of rats with diabetes mellitus (DM) on days 30, 60, and 90 after administration of alloxan. There was a decrease in the buffer capacity of ADS: reductions in the activities of superoxide dismutase (on DM days 60 and 90), glutathione peroxidase and antiradical activity (on day 90) and glutathione reductase (in all periods of DM). This was followed by the progressive enhancement of lipid peroxidation processes, achieving the maximum magnitude on day 90 of DM (as estimated by the level of malonic dialdehyde). Concurrent brain tissue ultrastructural analysis revealed slightly pronounced oxidative lesions of all cell elements, which enhanced by day 90 of DM. The most marked changes were found in the neuroglial cells, in astrocytes in particular, as compared with cerebral microvascular neurons and endotheliocytes.

Administration of the α -lipoic acid agent espa-lipon to rats with DM produced a significant positive effect on the state of the ADS components, promoted the elimination of active manifestations of abnormal processes in the neuroglial cells and neurons and the development of compensatory and reducing processes.

Key words: diabetes mellitus, brain, antioxidants, lipid peroxidation, cytopathology, α -lipoic acid.