



Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности

© Л.С. Созаева^{1*}, Н.В. Макажан¹, Л.В. Никанкина¹, Н.М. Малышева¹, Е.В. Кувалдина², М.А. Карева¹, Е.М. Орлова¹, В.А. Петеркова¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН) проявляется дефицитом гормонов коры надпочечников и при отсутствии своевременного лечения приводит к опасному для жизни состоянию. Ранняя диагностика имеет ключевое значение для выживаемости пациентов. Аутоантитела к одному из ферментов стероидогенеза в надпочечниках, 21-гидроксилазе, являются иммунологическим маркером аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. С одной стороны, исследование антител к 21-гидроксилазе является методом, который помогает установить этиологию заболевания – аутоиммунный генез поражения надпочечников. С другой стороны, определение аутоантител к 21-гидроксилазе является единственным прогностическим показателем риска развития надпочечниковой недостаточности, что позволяет путем повышенной настороженности вовремя диагностировать заболевание и предупредить развитие острого адреналового криза – осложнения с высокой степенью летальности. В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный аутоантителам к 21-гидроксилазе и патогенезу аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, и серия клинических случаев, которые наглядно иллюстрируют значимую роль аутоантител к 21-гидроксилазе в практике эндокринолога.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, антитела к 21-гидроксилазе.

Assessment of autoantibodies against 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal insufficiency

© Leila S. Sozaeva^{1*}, Nadezhda V. Makazan¹, Larisa V. Nikankina¹, Nataliya M. Malisheva¹, Ekaterina V. Kuvaldina², Maria A. Kareva¹, Elizaveta M. Orlova¹, Valentina A. Peterkova¹

¹Endocrinology research centre, Moscow, Russia

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Primary adrenal insufficiency is manifested by a deficiency of adrenal cortex hormones and can lead to a life-threatening condition. Early diagnosis is key to patient survival. Auto-antibodies to one of the adrenal steroidogenesis enzymes, 21-hydroxylase, are an immunological marker of autoimmune adrenal insufficiency. On the one hand, the study of antibodies to 21-hydroxylase is a method that helps establish the etiology of the disease – the autoimmune genesis of adrenal gland damage. On the other hand, the determination of autoantibodies to 21-hydroxylase is the only prognostic factor of the risk of adrenal insufficiency, which makes it possible to prevent the development of acute adrenal crisis. The article provides a brief literature review on autoantibodies to 21-hydroxylase and the pathogenesis of autoimmune adrenal insufficiency, and a series of clinical cases that illustrates the significant role of autoantibodies to 21-hydroxylase in diagnosis of adrenal insufficiency.

Keywords: autoimmune polyendocrine syndrome type 1, primary adrenal insufficiency, 21-hydroxylase, antibodies.

Введение

В статье описано пять клинических случаев аутоиммунной ПХНН у детей, каждый из которых иллюстрирует роль исследования аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике и лечении. Исследование антител к 21-гидроксилазе выполнено при помощи иммуноферментного анализа (BioVendor). Исследование антител к интерферону-омега проведено при помощи исследования с использованием клеточной культуры HEK-blue IFN- α/β cells (InvivoGen). Исследование гена *AIRE* выполнено при помощи аллель-специфичного ПЦР, а также прямого секвенирования по Сэнгенру. Исследование панели генов «Надпочечниковая недостаточность и электролитные нарушения» проведены при помощи секвениро-

вания нового поколения. В панель вошли следующие гены: *HSD3B2*, *BSND*, *CLCNKA*, *CLCNKB*, *PAPSS2*, *CYP17A1*, *DHCR7*, *CDKN1C*, *KCNJ1*, *AAAS*, *SCNN1A*, *CYP11A1*, *SLC12A1*, *SCNN1B*, *SCNN1G*, *HSD11B2*, *SLC12A3*, *MC1R*, *WNK4*, *MC2R*, *CUL3*, *AIRE*, *MRAP*, *NR3C2*, *NR3C1*, *POR*, *SLC26A3*, *STAR*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *MCM4*, *NR5A1*, *NR0B1*, *ABCD1*, *NNT*.

Актуальность

Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (ПХНН) — это состояние, характеризующееся нарушением синтеза и секреции глюко- и минералокортикоидных гормонов в коре надпочечников по причине первичного поражения самих надпочечников [1].

Если ранее в структуре причин заболевания первое место занимало туберкулезное поражение надпочечников [2], то в настоящее время по данным многочисленных исследований в Европе самой частой формой надпочечниковой недостаточности является аутоиммунное поражение коры надпочечников [3, 4]. Частота встречаемости аутоиммунной ПХНН в Европе составляет 1:10 000–15 000 взрослого населения [2, 5, 6]. В РФ частота встречаемости болезни Аддисона не известна, однако, можно предположить, что она приближается к таковой в Европейских странах. В детском возрасте ПХНН встречается крайне редко и, как правило, является проявлением наследственного заболевания. Среди аутоиммунных заболеваний, проявляющихся надпочечниковой недостаточностью, можно выделить изолированную аутоиммунную ПХНН, аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС1), аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа (АПС2) [3, 7, 8].

На основании существующего международного консенсуса по диагностике и лечению ПХНН наиболее специфичным и чувствительным маркером аутоиммунного поражения надпочечников является определение антител к 21-гидроксилазе [9].

В данной статье будет представлен краткий обзор литературы и серия клинических случаев аутоиммунной надпочечниковой недостаточности у пациентов как с полигландулярными синдромами, так и с изолированными формами заболевания, при обследовании которых для уточнения этиологии и определения прогноза заболевания решающее значение имело определение антител к 21-гидроксилазе.

Историческая справка

На взаимосвязь между патологией надпочечников и симптомокомплексом, характеризующегося гиперпигментацией кожи, тяжелой мышечной астенией, кардиоваскулярной недостаточностью и нарушениями желудочно-кишечного тракта впервые обратил внимание английский врач Томас Аддисон. В 1855 г. им была опубликована брошюра с описанием 11 клинических случаев надпочечниковой недостаточности. Позднее первичная надпочечниковая недостаточность была названа в честь первого автора болезнью Аддисона [10].

В 1929 г. впервые была апробирована эффективность экстракта надпочечников для продления жизни овец и крупного рогатого скота после адреналэктомии. А в 1931 г. врачами из клиники Мауо в г. Рочестер была опубликована статья о лечении 20 пациентов с болезнью Аддисона при помощи экстракта надпочечников. Девять пациентов получали терапию успешно, остальные либо не ответили на терапию, либо лечение было начато в терминальном состоянии, либо погибли в связи с прекращением терапии после выписки из стационара [10].

В 1937 г. Streiger и Reichstein выделили основную составляющую экстракта надпочечников. Ученые установили химическую формулу этого вещества и назвали его кортикостероном. На тот момент не существовало метода синтеза кортикостерона, но была возможность синтеза дезоксикортикостерона, который и стал первым синтетическим гормоном, использовавшимся для лечения болезни Аддисона. Препарат использовался в виде масляного раствора для внутримышечных инъекций. А в 1939 г. впервые пациентов начали лечить таблетированной формой дезоксикортикостерона ацетата [11]. В последующем были синтезированы и другие стероиды для лечения болезни Аддисона.

Первые шаги в раскрытии патогенеза болезни Аддисона

Если патогенез заболевания при поражении надпочечников туберкулезом был ясен, то оставалась неизвестна причина болезни Аддисона при отсутствии туберкулезного или опухолевого процесса в надпочечниках.

В 1930 г. Wells обратил внимание на то, что по результатам аутопсии пациентов, погибших от идиопатической болезни Аддисона, часто выявляются изменения ткани щитовидной железы, похожие на изменения при болезни Хашимото (лимфоцитарная инфильтрация, формирования лимфоидных фолликулов, эозинофилия фолликулов щитовидной железы), а также определяется атрофия и лимфоцитарная инфильтрация ткани коры надпочечников. Ранее Witebsky и Roitt в своей работе доказали, что за развитие изменений щитовидной железы при болезни Хашимото отвечают антитела к ткани щитовидной железы. По аналогии с этим было предположено, что развитие идиопатической болезни Аддисона может быть связано с антителами к ткани надпочечников. В 1957 г. J. Anderson и соавт. провели эксперимент, при помощи которого им удалось доказать наличие антител к ткани надпочечников у 2 пациентов с идиопатической надпочечниковой недостаточностью, в то время как у пациентов туберкулезным поражением надпочечников данные антитела обнаружены не были. Исследование проводилось при помощи реакции связывания комплемента. В качестве антигена использовали экстракт надпочечника, приготовленный в течение 3 ч после смерти пациента. Также проводился забор сыворотки крови пациента, его инактивация для деградации собственного комплемента пациента. Смесь инактивированной сыворотки пациента и антигена инкубировали с комплементом в течение 1 ч, после этого в смесь добавляли эритроциты овцы, которая преинкубировалась с антителами к эритроцитам, полученным у лошади. В случае наличия у пациента антител к тка-

ни надпочечников образовывались комплексы анти-тело-антиген-комплемент, на которые расходовался весь ранее добавленный комплемент, и в связи с этим комплемент не мог соединиться с комплексом эритроцит-антитело к эритроциту и не происходило гемолиза. Пробы, в которых происходил гемолиз, свидетельствовали об отсутствии в сыворотке пациента антител к ткани надпочечников [11]. Обнаружить, к какому именно антигену вырабатывались антитела при болезни Аддисона, на тот момент технически было невозможно.

К этому времени также появилось много сообщений о сочетании болезни Аддисона с такими заболеваниями, как болезнь Хашимото, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, витилиго, инсулинозависимый сахарный диабет, для которых ранее или позднее была доказана аутоиммунная природа, что говорило в пользу аутоиммунного генеза данного заболевания.

В 1992 г. группой ученых было показано, что 21-гидроксилаза, вероятно, является основным аутоантигеном в патогенезе аутоиммунной ХНН, так как именно к этому ферменту вырабатываются аутоантитела [12]. Клиническая картина надпочечниковой недостаточности возникает только при поражении более 90% надпочечников, в то время как аутоантитела к 21ОН-гидроксилазе могут обнаруживаться у пациентов на самых ранних этапах аутоиммунного воспаления задолго до манифестации клинических симптомов ПХНН и характерных лабораторных изменений. Это позволяет считать антитела к 21ОН-гидроксилазе не только маркерами аутоиммунного поражения надпочечников, но и показателем риска развития дефицита гормонов коры надпочечников в группах риска — у пациентов с аутоиммунными полигландулярными синдромами.

Почему именно аутоантитела к 21ОН-гидроксилазе определяют при аутоиммунной ПХНН, объяснить пока не удастся. Патогенез аутоиммунного поражения надпочечников не до конца понятен, однако за последние годы опубликовано много исследований, посвященных этому вопросу

21ОН-гидроксилаза является внутриклеточным ферментом, и антитела к нему не могут влиять на его активность и приводить к нарушению стероидогенеза, что и было показано в работе М. Boscaro и соавт. [13]. В дальнейшем было показано, что 21ОН-гидроксилаза является главным аутоантигеном для Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+Т лимфоциты). К настоящему времени при картировании эпитопов выявлено 2 аминокислотные последовательности белка 21ОН-гидроксилазы, которые являются мишенями для CD8+Т-лимфоцитов [14]. Группой ученых было показано, что 21ОН-гидроксилаза-специфические CD8+Т-лимфоциты способны лизировать модельные клетки, экспрессирующие 21ОН-гидроксилазу. Таким образом, первичным является Т-цитотоксическое поражение клеток коры

надпочечников со вторичным образованием антител к 21ОН-гидроксилазе.

При АПС 1 типа образование аутоантител связывают с ускользанием аутореактивных Т-лимфоцитов от процессов негативной селекции в тимусе вследствие мутаций в гене аутоиммунного регулятора. АПС 2 типа и изолированная ХНН ассоциируют с определенными гаплотипами МНС. По некоторым данным, развитие аутоиммунной ХНН коррелирует с однонуклеотидными полиморфизмами в генах, кодирующих CTLA-4, PD-L1, PTPN22 [15–22]. Однако наличие тех или иных полиморфизмов не позволяет прогнозировать или диагностировать аутоиммунную надпочечниковую недостаточность, поэтому на данный момент концентрацию аутоантител к 21ОН-гидроксилазе считают единственно значимым маркером диагностики и прогнозирования аутоиммунной ПХНН.

Иллюстрируя вышесказанное, мы приводим несколько клинических примеров, в которых определение аутоантител к 21ОН-гидроксилазе сыграло важную роль в диагностике и лечении пациента.

Описание случаев

Клинический случай №1

Мальчик 10 лет впервые поступил в Институт детской эндокринологии с диагнозом первичная надпочечниковая недостаточность для дообследования и уточнения этиологии заболевания. Ранний анамнез, а также семейная история были без особенностей.

В течение нескольких лет до момента развития адреналового криза мальчик плохо переносил острые респираторные инфекции, а именно: при повышении температуры тела отмечалась неврологическая симптоматика. Ребенок жаловался на странные ощущения изменения размеров частей своего тела, по поводу чего проходил обследование у психиатра, но первичная психическая патология была исключена. Также у пациента нарастали проявления слабости, мальчик быстро уставал, начал терять вес. В возрасте 9,5 лет развилось тяжелое состояние с тонико-клоническими генерализованными судорогами и потерей сознания, в тяжелом бессознательном состоянии он был госпитализирован в реанимационное отделение детского стационара по месту жительства. При госпитализации ведущими проявлениями заболевания, определявшими ее тяжесть, были признаки отека головного мозга и выраженная гипонатриемия. На основании клинической картины и лабораторных показателей — низкой концентрации натрия и кортизола до начала терапии глюкокортикоидами, повышения концентрации АКТГ (640 пг/мл) и активности ренина (>500 мкМЕ/мл) была установлена первичная надпочечниковая недостаточность и назначена заместительная терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном, на фоне чего отмечалась нормализация со-

стояния. Далее мальчику была назначена постоянная заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Пациент был направлен на дополнительное обследование для уточнения этиологии ПХНН и определения тактики лечения.

Учитывая мужской пол ребенка, а также наличие неврологической симптоматики, предшествовавшей клинической манифестации первичной надпочечниковой недостаточности, была в первую очередь заподозрена X-сцепленная адренолейкодистрофия, которая, однако, была исключена на основании определения концентрации очень длинноцепочечных жирных кислот (содержание ОДЦЖК был в пределах нормальных значений).

При осмотре ребенка обращало на себя внимание наличие небольшого очага алопеции на волосистой части головы, который возник одновременно с манифестацией надпочечниковой недостаточности. Учитывая наиболее вероятный аутоиммунный генез очаговой алопеции и сочетание с первичной надпочечниковой недостаточностью было заподозрено наличие АПС 1 типа, так как ХПНН является одним из трех основных критериев диагностики данного синдрома, а алопеция — характерным его проявлением, которое наблюдается в 30–40% случаев. Было проведено секвенирование гена *AIRE*, ответственного за развитие данного заболевания, но мутаций в данном гене обнаружено не было, что не позволило подтвердить диагноз. На тот момент исследования аутоантител к 21ОН-гидроксилазе и аутоантител к омега-интерферону не были доступны в РФ. С целью исключения других моногенных форм первичной надпочечниковой недостаточности пациенту проведено исследование панели генов, ответственных за данное состояние, при помощи секвенирования нового поколения — мутаций в исследованных генах обнаружено не было.

В рамках проекта по изучению аутоиммунных полиэндокринных синдромов, пациенту были исследованы антитела к 21ОН-гидроксилазе, концентрация которых существенно превышала нормальные значения и составила >100 Ед/мл при референсных значениях до 0,4 Ед/мл. Таким образом, у пациента была подтверждена аутоиммунная природа ХНН. Отсутствие у пациента генетических маркеров АПС 1 типа не исключает возможности аутоиммунного поражения других органов и в дальнейшем развития других компонентов АПС 2 типа. Проявления очаговой алопеции также говорят о том, что аутоиммунное поражение носит полиорганный характер в данном случае. Пациенту был проведен скрининг на другие частые компоненты полигландулярных синдромов. На момент последнего обследования признаков аутоиммунного поражения других органов и систем обнаружено не было, однако, с учетом установленной причины заболевания был избран индивидуальный протокол наблюдения за течением болезни у данного ребенка.

Данный случай иллюстрирует ключевую роль определения аутоантител к 21ОН-гидроксилазе в диагностике изолированной аутоиммунной ХПНН и в выборе протокола длительного наблюдения за детьми с этим диагнозом.

Клинический случай №2

Девочка с 7 мес жизни наблюдалась педиатрами и иммунологами по поводу рецидивирующей кандидозной инфекции полости рта, в связи с чем практически непрерывно получала терапию противогрибковыми препаратами (флуконазол, нистатин). Семейный и антенатальный анамнез был без особенностей. На основании клинической картины в 2 года был установлен хронический кандидоз кожи и слизистых, одной из самых частых причин которого является АПС 1 типа. Диагноз АПС 1 типа был подтвержден обнаружением двух патогенных мутаций в гене *AIRE*: p.R257* (с.769C>T) и p.G274 (с.821delGАfsX10). Учитывая возможность манифестации других проявлений синдрома, девочка ежегодно проходила обследование по разработанному нами протоколу наблюдения для пациентов с АПС 1 типа [24].

В возрасте 6,5 лет при очередном обследовании у девочки было обнаружено неоднократное повышение концентрации кортизола (1361 нмоль/л) при низкой концентрации АКТГ (1 пг/мл). Отмечалось умеренное повышение активности прямого ренина до 121–200 МЕ/л при нормальных показателях электролитов крови (калий 4,6 ммоль/л, натрий 138 ммоль/л, хлориды 104 ммоль/л). Клинических признаков гиперкортицизма не было, объемных образований в надпочечниках по результатам проведенного ультразвукового исследования также не было обнаружено. Была определена концентрация кортизола в слюне в ночное время — 0,894 нмоль/л (норма 0,6–9,4 нмоль/л). Пациентке было проведено исследование крови на антитела к 21ОН-гидроксилазе и обнаружено повышение антител до 7,8 Ед/мл (референсные значения до 0,4 Ед/мл). С учетом особенностей самого синдрома АПС 1 типа и наличия аутоантител к 21ОН-гидроксилазе, состояние было расценено как первая стадия аутоиммунного поражения надпочечников — начальные проявления адrenalита с дисрегуляцией секреции кортизола на фоне аутоиммунного поражения надпочечников.

В нескольких исследованиях было показано, что аутоиммунное повреждение надпочечников происходит постепенно. От момента появления аутоантител к 21ОН-гидроксилазе до развития клинических последствий проходит достаточно много времени — от нескольких месяцев до нескольких лет [25]. Принято выделять доклиническую (есть антитела, нет лабораторных изменений и клинических проявлений), субклиническую (есть повышение ренина и/или АКТГ, но нет клинических симптомов) и клиническую над-

почечниковую недостаточность (есть лабораторные изменения и клинические симптомы).

В дальнейшем пациентке проводилось повторное исследование функции надпочечников и паращитовидных желез. В возрасте 7 лет наметилась тенденция к снижению концентрации кортизола до 799 нмоль/л, нормализовалась концентрация АКТГ 17 пг/мл, активность ренина повысилась до 500 Ед/л с начальными электролитными изменениями (гипонатриемия до 135 ммоль/л). Учитывая наличие дефицита минералокортикоидов и отсутствие дефицита глюкокортикоидов, девочке была инициирована монотерапия флудрокортизоном, а от терапии гидрокортизоном было решено воздержаться под постоянным контролем концентрации кортизола и АКТГ. В последующем в связи с продолженным снижением концентрации кортизола и повышением концентрации АКТГ к терапии был добавлен гидрокортизон. Таким образом, пациентке удалось начать терапию надпочечниковой недостаточности на субклинической стадии и избежать развития опасной для жизни клинической картины гипокортицизма.

Также во время первого обследования в 2 года у пациентки было выявлено снижение концентрации паратиреоидного гормона при нормальных показателях кальция и фосфатов крови, а в 7 лет у ребенка манифестировал гипопаратиреоз (выявлена гипокальциемия на фоне низкого содержания паратиреоидного гормона и повышенной концентрации фосфора в крови), в связи с чем еще до развития клинических симптомов гипокальциемии была назначена терапия препаратами альфакальцитиола и кальция.

Клинические случаи №3 и №4 (семейный случай АПС 1 типа)

Две родные сестры от неродственного брака 18 лет (*сестра 1*) и 16 лет (*сестра 2*) наблюдаются в Российской детской клинической больнице.

Сестра 1 с первого года жизни страдала рецидивирующей кандидозной инфекцией слизистой полости рта. В возрасте 5 лет впервые возникли тонические судороги, в 6 лет был диагностирован гипопаратиреоз. Был заподозрен АПС 1 типа и подтвержден обнаружением гомозиготной мутации p.R257* в гене *AIRE*. В возрасте 15 лет девочке была установлена субклиническая надпочечниковая недостаточность (кортизол 179 нмоль/л, АКТГ 186 пг/мл) и назначена заместительная гормональная терапия. В возрасте 16 лет у девочки произошла манифестация первичного гипогонадизма с развитием олигоменореи (ЛГ 54,5 МЕ/л, ФСГ 88 МЕ/мл). Других компонентов на момент последнего обследования в 18 лет не обнаружено.

Младшей – *сестре 2* – диагноз был установлен на доклинической стадии на основании наличия подтвержденного АПС 1 типа у старшей сестры – у нее

также обнаружена мутация p.R257* в гене *AIRE* в гомозиготном состоянии. В возрасте 16 лет у пациентки установлен гипопаратиреоз. К 16 годам клинических признаков других компонентов АПС 1 типа обнаружено не было.

Во время последнего обследования, когда *сестре 1* было 18 лет, а *сестре 2* было 16 лет, проведено определение концентрации антител к 21ОН-гидроксилазе. У *сестры 1*, которая страдала надпочечниковой недостаточностью, была обнаружена высокая концентрация антител (30,4 Ед/мл при референсных значениях до 0,4 Ед/мл), а у *сестры 2*, у которой к 16 годам признаков надпочечниковой недостаточности не было, антитела к 21ОН-гидроксилазе не определялись (<0,03 Ед/мл).

Клинический случай №5

Девочка 6 лет наблюдается в ФГБУ НМИЦ эндокринологии в течение трех лет по поводу АПС 1 типа. На первом году жизни девочка росла и развивалась без особенностей. Семейный анамнез был не отягощен. В возрасте 1,5 лет у девочки впервые возник эпизод кандидоза слизистых, который в последующем приобрел рецидивирующее течение. В возрасте 3-х лет у ребенка впервые возникли тонические судороги, которые купировались самостоятельно. Через месяц судороги повторились и сочетались с сыпью кольцевидного характера по всему телу, которая в последующем рецидивировала и была расценена как аутоиммунная эритема. На основании снижения кальция и паратиреоидного гормона, повышения фосфора крови был установлен гипопаратиреоз и назначена терапия альфакальцитидом с положительным эффектом. Учитывая сочетание хронического кожно-слизистого кандидоза и гипопаратиреоза, пациентке был установлен АПС 1 типа. В гене *AIRE* была обнаружена гетерозиготная мутация p.R257*.

В возрасте 5 лет пациентке проведено определение антител к 21ОН-гидроксилазе и выявлено повышение их концентрации (>100 Ед/мл при референсных значениях до 0,4 Ед/мл). На тот момент клинических и лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности у пациентки не было. При обследовании через 1 год девочке был диагностирован изолированный дефицит минералокортикоидов на основании гипонатриемии (132 ммоль/л), гиперкалиемии (5,3 ммоль/л), повышенной активности ренина (>500 МЕ/л), низконормальной концентрации альдостерона (197 пмоль/л). Дефицит глюкокортикоидов на тот момент был исключен на основании результатов пробы с глюкагоном (максимальная концентрация кортизола на пробе составила 673 нмоль/л). Пациентке рекомендован более частый контроль концентрации кортизола и АКТГ для своевременного назначения терапии глюкокортикоидами.

Обсуждение

В данной статье представлено несколько клинических случаев, отражающих клиническое значение определения аутоантител к 21ОН-гидроксилазе.

В первом случае определение аутоантител к 21ОН-гидроксилазе позволило установить этиологию заболевания. Учитывая наличие у пациента аутоиммунной надпочечниковой недостаточности, пациент угрожаем по развитию АПС 2 типа и ему показан регулярный скрининг на другие возможные аутоиммунные компоненты. Исследование антител позволило установить этиологию ХПНН и определить тактику наблюдения за пациентом.

В случае пациентов №2 и №5, которым был установлен АПС 1 типа, исследование антител к 21ОН-гидроксилазе позволило прогнозировать развитие надпочечниковой недостаточности, в связи с чем чаще проводилось частое исследование функции надпочечников, своевременно своевременно выявлены первые признаки дефицита гормонов коры надпочечников и назначена заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Обращает на себя внимание, что у обеих девочек заболевание манифестировало признаками минералокортикоидной недостаточности. А время от обнаружения антител к 21ОН-гидроксилазе и до начала первых лабораторных признаков болезни составило от 6 мес до 1 года. Таким образом, повышенные концентрации антител к 21ОН-гидроксилазе явились предикторами развития первичной надпочечниковой недостаточности.

Благодаря тщательному динамическому обследованию пациентов с АПС 1 типа в случае пациентки №1 удалось зафиксировать первую стадию аутоиммунного поражения надпочечника с необычным резким повышением концентрации кортизола, когда на фоне высокой концентрации аутоантител к 21ОН-гидроксилазе и начальных лабораторных признаков дефицита минералокортикоидов (умеренное повышение ренина) у девочки отмечалось выраженное повышение концентрации кортизола без клинических признаков гиперкортицизма. В последующем концентрация кортизола снизилась, а концентрация АКТГ возросла, что сигнализирует о возникновении глюкокортикоидного дефицита. Данный феномен был расценен нами как временное нарушение секреции кортизола на фоне активного аутоиммунного воспалительного процесса. Возможно, у других пациентов в стадию, предшествующую субклинической стадии надпочечниковой недостаточности, также развивается временный гиперкортицизм, но остается незамеченным. Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения распространенности данного феномена, а именно, тщательное наблюдение с регулярным определением концентрации кортизола у па-

циентов, имеющих высокую концентрацию антител к 21ОН-гидроксилазе.

Случаи №3 и №4 демонстрируют клинический полиморфизм АПС 1 типа. У одной из родных сестер с одинаковыми мутациями в гене *AIRE* есть надпочечниковая недостаточность, а у второй сестры ее нет. При этом у пациентки с гипокортицизмом высокая концентрация антител к 21ОН-гидроксилазе, а у второй — ниже уровня определяемых значений. Отсутствие антител к коре надпочечников у второй сестры — благоприятный прогностический признак, но, учитывая то, что надпочечниковая недостаточность может возникнуть в любом возрасте, нельзя исключить, что у девочки все же разовьется надпочечниковая недостаточность. Появляются ли антитела к 21ОН-гидроксилазе во взрослом возрасте и какова вероятность того, что у пациента без антител к 21ОН-гидроксилазе не разовьется надпочечниковая недостаточность, в настоящий момент не совсем понятно. Необходимо определение концентрации антител в динамике в течение многих лет для того, чтобы сделать достоверные выводы. Для АПС 1 типа не характерна гено-фенотипическая корреляция даже внутри одной семьи, и определение орган-специфических антител для прогнозирования течения заболевания может служить маркером развития определенных компонентов синдрома [23]. Учитывая то, что первичная надпочечниковая недостаточность — это один из наиболее частых и опасных компонентов заболевания, определение антител к 21ОН-гидроксилазе чрезвычайно важно у данной группы пациентов.

Таким образом, исследование антител к 21ОН-гидроксилазе имеет важное клиническое значение в нескольких случаях:

1. Пациентам с изолированной первичной надпочечниковой недостаточностью, которым не удалось установить другой причины заболевания, может быть установлена аутоиммунная форма надпочечниковой недостаточности путем обнаружения антител к 21ОН-гидроксилазе.

2. К группам с высоким риском развития аутоиммунной ХПНН следует относить всех пациентов с полиэндокринными синдромами — АПС 1 типа, АПС 3 типа и всех, кто имеет сочетанное поражение более чем одной эндокринной железы, а также одно аутоиммунное эндокринное заболевание в сочетании с любыми другими аутоиммунными заболеваниями. Также к группе риска следует отнести пациента с одним и более аутоиммунным заболеванием эндокринной системы при наличии в семье случаев аутоиммунных заболеваний у родственников первого порядка.

3. Пациентам с высоким риском развития аутоиммунной ХПНН рекомендуется определение концентрации аутоантител к 21ОН-гидроксилазе для прогнозирования развития ХПНН и предупреждения ее острой манифестации.

Заключение

Аутоантитела к 21ОН-гидроксилазе являются надежным диагностическим и прогностическим маркером аутоиммунной первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона). Определение концентрации аутоантител к 21ОН-гидроксилазе может быть рекомендовано для определения этиологии заболевания и для определения степени риска развития клинических симптомов ПХНН в группах риска.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация подготовлена в рамках выполнения научной программы, поддержанной Российским научным фондом (грант РНФ №17-75-30035).

Согласие пациента. Письменные согласия пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных получены.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Благодарности. Выражаем свою благодарность пациентам и их родным.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. Дедова И.И. и Петерковой В.А. М.: Практика; 2014. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami*. Ed by Dedov I.I., Peterkova V.A. M.: Praktika; 2014. (In Russ.).
2. Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease. *Br Med J*. 1963; 2(5362):887-891. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5362.887>
3. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(6):773-784. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0528>
4. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1368>
5. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1762. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5677-7>
6. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73(859):286-288. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.73.859.286>
7. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev*. 2011;20:161-172. doi: <https://doi.org/10.1159/000321239>
8. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-3556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00139>
9. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
10. Extract of Suprarenal Cortex in the Treatment of Addison's Disease. *Edinb Med J*. 1932;39(4):268-270.
11. Anderson JR, Goudie RB, Gray K, Timbury GC. Auto-antibodies in Addison's disease. *Lancet*. 1957;269(6979):1123-1124. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(57\)91687-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(57)91687-2)
12. Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1992;339(8809):1559-1562. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91829-w](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91829-w)
13. Boscaro M, Betterle C, Volpato M, et al. Hormonal responses during various phases of autoimmune adrenal failure: no evidence for 21-hydroxylase enzyme activity inhibition in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):2801-2804. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768833>
14. Rottembourg D, Deal C, Lambert M, et al. 21-Hydroxylase epitopes are targeted by CD8 T cells in autoimmune Addison's disease. *J Autoimmun*. 2010;35(4):309-315. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.001>
15. Wolff AS, Mitchell AL, Cordell HJ, et al. CTLA-4 as a genetic determinant in autoimmune Addison's disease. *Genes Immun*. 2015;16(6):430-436. doi: <https://doi.org/10.1038/gene.2015.27>
16. Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG, et al. Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3474-3476. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031854>
17. Salmond RJ, Brownlie RJ, Morrison VL, Zamoyska R. The tyrosine phosphatase PTPN22 discriminates weak self peptides from strong agonist TCR signals. *Nat Immunol*. 2014;15(9):875-883. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2958>
18. Skinningsrud B, Husebye ES, Gervin K, et al. Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(8):977-982. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.33>
19. Mitchell AL, Cordell HJ, Soemedi R, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) gene variants contribute to autoimmune Addison's disease and Graves' disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5139-5145. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1404>
20. de Filette J, Andreescu C, Cools F, et al. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *Horm Metab Res*. 2019;51(3):145-156. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0843-3366>
21. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease — an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(3):157-163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.008>
22. Eriksson D, Bianchi M, Landegren N, et al. Common genetic variation in the autoimmune regulator (AIRE) locus is associated with autoimmune Addison's disease in Sweden. *Sci Rep*. 2018;8(1):8395. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26842-2>
23. Betterle C, Garelli S, Presotto F, Furmaniak J. From appearance of adrenal autoantibodies to clinical symptoms of Addison's disease: natural history. *Front Horm Res*. 2016;46:133-145. doi: <https://doi.org/10.1159/000443872>

Рукопись получена: 02.11.2019

Одобрена к публикации: 07.02.2020

Опубликована online: 13.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Созаева Лейла Салиховна**, к.м.н. [Leila S. Sozaeva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 к. 2 [address: 11 bld. 2, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5650-1440>; eLibrary SPIN: 9983-5662; e-mail: Leila.sozaeva@gmail.com

Маказан Надежда Викторовна, к.м.н. [Nadezhda V. Makazan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-6367>; eLibrary SPIN: 7156-6517; e-mail: nmakazan@ya.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Малышева Наталья Михайловна, к.м.н. [Nataliya M. Malysheva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6630-227X>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Кувалдина Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Kuvaldina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5466-4644>; eLibrary SPIN: 3602-5578; e-mail: katja3164@mail.ru

Карева Мария Андреевна, д.м.н. [Maria A. Kareva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: i_marusya@mail.ru

Орлова Елизавета Михайловна, д.м.н. [Elizaveta M. Orlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-5322>; eLibrary SPIN: 5221-4235; e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Созаева Л.С., Маказан Н.В., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Кувалдина Е.В., Карева М.А., Орлова Е.М., Петеркова В.А. Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65:6:466-473. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12106>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sozaeva LS, Makazan NV, Nikankina LV, Malysheva NM, Kuvaldina EV, Kareva MA, Orlova EM, Peterkova VA. Assessment of autoantibodies against 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal insufficiency. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):466-473. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12106>