

О.А. Будрейко, д.м.н., ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Аутоімунні поліендокринопатії в практиці педіатра

Поєднання декількох ендокринних захворювань є досить поширеним явищем, а симптоми порушення функцій декількох залоз внутрішньої секреції становлять значні труднощі для діагностики в повсякденній клінічній практиці. Так, при акромегалії можуть розвинути новоутворення щитоподібної залози, при синдромі Кушинга – цукровий діабет (ЦД). Захворювання одразу декількох ендокринних залоз зустрічаються при багатьох спадкових синдромах: синдромі Тернера (гіпогонадізм, ЦД, аутоімунний тиреоїдит), синдромі Клайнфельтера (гіпогонадізм, ЦД), синдромі Дауна (гіпогонадізм, ЦД, аутоімунний тиреоїдит). При патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки поліендокринопатії мають характер вторинних у вигляді гіперфункції (передусім через аденоми гіпофіза) або функціональної недостатності (найчастіше через деструкцію гіпофіза внаслідок гормонально неактивних пухлин, травм, операцій тощо). Серед ендокринних синдромів із первинним порушенням функції одразу декількох периферичних залоз внутрішньої секреції виділяють випадки з гіперфункцією цих залоз через пухлини (множинна ендокринна неоплазія), а також із гіпофункцією, що формується внаслідок аутоімунного ураження периферичних ендокринних органів.

Аутоімунні поліендокринопатії, або аутоімунні полігландулярні синдроми (АПС), – це первинне аутоімунне ураження двох і більше периферичних ендокринних залоз, що призводить переважно до їх функціональної недостатності, часто поєднується з різними органоспецифічними неендокринними захворюваннями аутоімунного генезу.

Клінічну картину поєднання надниркової недостатності та перніціозної анемії вперше описав у 1953 р. Томас Аддісон. У 1908 р. Claude і Gougeot запропонували загальну схему патогенезу цих станів у статті *Insufficiency pluriglandulaire endocrinienne*. У 1926 р. Шмідт описав поєднання надниркової недостатності та аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). У 1964 р. Карпентер розширив описання клінічної картини цього синдрому як поєднання надниркової недостатності, АІТ та інсулінзалежного ЦД. Першу класифікацію АПС розробили в 1980 р. Neufeld і Blizzard. До неї входили 2 категорії: аутоімунний полігландулярний синдром 1 типу (АПС-1), аутоімунний полігландулярний синдром 2 типу (АПС-2). Пізніше було зроблене доповнення до цієї класифікації: АПС 3 типу, який на відміну від АПС-1 і АПС-2 не має проявів надниркової недостатності (табл. 1, 2).

Етіологія та патогенез. Усі АПС генетично детерміновані. Про це свідчить насамперед сімейний характер цих захворювань. Наприклад, АПС-1 вражає переважно братів і сестер в одному поколінні, а АПС-2 кілька поколінь однієї родини. АПС успадковується переважно за аутосомно-рецесивним типом, але можливий і аутосомно-домінантний характер передачі цієї патології.

Відкриття в 1997 р. гена, відповідального за розвиток АПС-1, стало новою віхою в історії ендокринології та імунології. Вперше було встановлено моногенну природу АПС-1. Цей ген названо геном аутоімунного регулятора (AIRE). Він локалізований на довгому плечі хромосоми 21 (21q22.3), складається з 14 екзонів і переважно експресується в тимусі. Локалізація продукту гена білка AIRE в клітинному ядрі, наявність специфічних ДНК-зв'язуючих мотивів у його структурі вказують на те, що він відноситься до класу регуляторних білків. Але поки невідомо, у регуляції експресії якого гена (або генів) він бере участь. На сьогоднішній день описано понад 50 мутацій у гені AIRE, найпоширенішими є R257X, 109del13, R139X. Ці мутації зачіпають ділянки гена, відповідальні за формування ДНК-зв'язуючих доменів.

На відміну від АПС-1, якими є шляхи успадкування та генетичні причини виникнення АПС-2 та АПС-3 не визначено. До цього часу немає достовірних даних щодо будь-яких імуногенетичних, серологічних та морфологічних відмінностей між аутоімунними ендокринопатіями в ізольованій формі й тими ж захворюваннями в межах АПС-2 та АПС-3. Багато захворювань, які входять до складу АПС-2 та АПС-3, асоційовані з гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5. АПС-2 найчастіше трапляється спорадично, проте описано чимало випадків генетичних форм АПС-2 – у різних членів сім'ї в декількох поколіннях. При цьому можуть спостерігатися різні варіанти поєднання аутоімунних захворювань, що відносяться до АПС-2, у різних членів сім'ї.

Патогенез АПС визначається зниженням імунологічної толерантності до антигенів клітин і тканин

залоз внутрішньої секреції організму, що зумовлює деструктивні процеси в тканинах ендокринних залоз та інших органів. Первинними ефекторами аутоімунних реакцій, як відомо, є імуноглобуліни, Т-лімфоцити та мононуклеарні фагоцити. У сироватці крові хворих на АПС виявляються аутоантитіла до тканин надниркових залоз, парашитоподібних залоз, щитоподібної залози, підшлункової залози, яєчників, яєчок, парієтальних клітин слизової оболонки шлунка та ін. Морфологічно в залозах внутрішньої секреції виявляються лімфоїдна інфільтрація, фіброз та атрофія функціонально активної тканини. Парашитоподібні залози піддаються атрофії або ліпоматозу. Залозиста тканина тимусу може бути гіпоплазована. У надниркових залозах, острих підшлункової залози, щитоподібній залозі та яєчниках відзначаються ознаки запалення.

Таблиця 1. Аутоімунні полігландулярні синдроми

АПС-1		АПС-2	
Основні компоненти	Частота виявлення, %	Основні компоненти	Частота виявлення, %
Гіпопаратиреоз	76-96	Хвороба Аддісона	80-100
Слизово-шкірний кандидоз	17-100	Аутоімунні тиреоїди (АІТ або хвороба Грейвса)	69-97
Хвороба Аддісона	72-100	ЦД 1 типу	35-52
Первинний гіпогонадізм	26-45	Первинний гіпогонадізм	3,5-16
Алопеція	30	Вітіліго	5-50
Мальабсорбція	23	Перніціозна анемія	16
Перніціозна анемія	14		
Аутоімунний гепатит	12		
Аутоімунні тиреоїди (тиреоїдит або хвороба Грейвса)	10		
Вітіліго	4		
ЦД 1 типу	2-5		

Таблиця 2. Порівняльна характеристика АПС-1 та АПС-2

АПС-1	АПС-2
Моногенне аутосомно-рецесивне захворювання з повною пенетрантністю	Захворювання зі спадковою схильністю (полігенне)
При сімейних формах проявляється у сибсів	При сімейних формах проявляється в кількох поколіннях
Мутація гена AIRE на 21 хромосомі (21q22.3), відсутність асоціації з HLA	Асоціація з HLA -D8, -Dw3, -Dr3, -Dr4
Пік маніфестації в 12 років	Пік маніфестації в 30 років
Гіперпаратиреоз, слизово-шкірний кандидоз, аутоімунний гепатит, мальабсорбція	Вказані захворювання не спостерігаються
Рідкісність аутоімунних тиреоїдів	Аутоімунні тиреоїди досить часто виявляються
Рідкісність ЦД 1 типу (2-5%)	Часто виявляється ЦД 1 типу (35-52%)
Чоловіки/жінки 1,4:1	Чоловіки/жінки 1:10



О.А. Будрейко

АПС-1 (кандидополіендокринний синдром, APCCED autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal-dystrophy; MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis) – рідкісне захворювання, для якого характерна класична тріада, описана Дж. Уайткером: слизово-шкірний кандидоз, гіпопаратиреоз, первинна хронічна надниркова недостатність (хвороба Аддісона).

Функціональна недостатність залоз внутрішньої секреції при кандидополіендокринному синдромі може поєднуватися з перніціозною анемією, гіпоплазією зубної емалі, алопецією, вітіліго, гепатитом або цирозом печінки, синдромом мальабсорбції, бронхіальною астмою, гломерулонофритом.

Клініка. У розвитку АПС-1 є певна послідовність. У переважній більшості хворих дітей у перші 10 років життя (частіше у віці близько 2 років) розвивається кандидамікоз, у патогенезі якого істотну роль відіграє дефект Т-клітинного імунітету. Зазвичай у дітей виявляють кандидамікоз слизових оболонок порожнини рота, геніталій, а також шкіри, нігтьових валиків і нігтів. Значно рідше розвивається більш важкий у прогностичному відношенні вісцеральний кандидамікоз у вигляді ураження дихальних шляхів, органів шлунково-кишкового тракту, сечових шляхів.

На тлі кандидамікозу у 50-75% дітей з'являються клінічні ознаки гіпопаратиреозу, що відрізняються поліморфізмом. Крім характерних судом м'язів кінцівок, позитивних симптомів Труссо і Хвостека, парестезій, ларингоспазму, у хворих спостерігаються судомні напади, які часто розцінюються як прояви епілепсії. У більшості хворих виявляють циркулюючі аутоантитіла до антигенних структур парашито-подібних залоз.

У віці 10-14 років, а іноді й раніше з'являються клінічні симптоми хвороби Аддісона: темна пігментація шкіри, артеріальна гіпотензія, схуднення, потреба в солоній їжі, швидка стомлюваність. Однак гіпокортицизм частіше протікає в латентній формі, при якій відсутня темна пігментація шкіри, і може проявлятися в гострій наднирковій недостатності (аддісонічному кризі) на тлі стресової ситуації. Залежно від переважання симптомів розрізняють серцево-судинний (колапс), шлунково-кишковий (нудота, блювання, анорексія, пронос, біль у животі, що симулюють гострі захворювання органів черевної порожнини), нервово-психічний (адинамія, астения, депресія або підвищена нервова збудливість, марення) варіанти гострої надниркової недостатності. Оскільки гіпокортицизму зазвичай передують гіпопаратиреоз, спонтанне поліпшення перебігу гіпопаратиреозу з нормалізацією концентрації кальцію в крові може бути ознакою розвитку гіпокортицизму, для якого характерна гіперкальціємія. Темна пігментація шкіри при цьому може бути виражена слабо або імітувати рівномірний загар.

АПС-2 – приблизно у 8 разів частіше зустрічається у жінок, маніфестує в середньому у віці 20-50 років, при цьому інтервал між клінічним дебютом його окремих компонентів може становити понад 20 років (у середньому 7 років).

Продовження на стор. 52.

О.А. Будрейко, д.м.н., ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

Аутоімунні поліендокринопатії в практиці педіатра

Продовження. Початок на стор. 51.

Клінічні ознаки окремих захворювань не відрізняються від таких при спорадично виникаючих формах захворювань. Однак, аналізуючи клінічні спостереження, слід зазначити, що перебіг ЦД у разі приєднання до нього гіпертиреозу стає тяжким, з інсулінорезистентністю та схильністю до кетоацидозу. Приєднання гіпотиреозу також негативно впливає на перебіг ЦД: може з'явитися немотивована надлишкова вага, схильність до гіпоглікемії. Що стосується випадків поєднання недостатності надниркових залоз та ЦД, то частіше ЦД 1 типу розвивається раніше за хворобу Аддісона. Тоді розвиток гіпокортицизму призводить до суттєвого покращення перебігу ЦД.

Проте якщо гіпокортицизм виникає першим, навіть за наявності антитіл до острівців підшлункової залози, ризик появи ЦД різко зменшується або діабет на цьому тлі довго залишається нерозпізнаним. У цілому у 40-50% хворих з початково ізольованим первинним гіпокортицизмом рано чи пізно розвивається інша аутоімунна ендокринопатія. Різновидом АПС-2 є поєднання гіпокортицизму та АІТ (синдрому Шмідта) або гіпокортицизму, АІТ та ЦД 1 типу (синдрому Карпентера).

При АПС-2 зустрічаються й інші захворювання, наприклад гіпофізит, який спостерігається рідко. Існує думка щодо наявності інших асоційованих ендокринопатій. Гіпофізарні антитіла виявляють у 17% хворих з уперше виявленим ЦД 1 типу та у 2/3 пацієнтів із хворобою Грейвса. Специфічність та клінічна важливість цих антитіл не з'ясовані: вони свідчать про наявність субклінічного гіпофізиту при АПС-2. Серед інших ендокринопатій трапляються ізольований дефіцит АКТГ (або ЛГ/ФСГ), лімфоцитарний інфундибулонейрогіпофізит, що зумовлює розвиток нецукрового діабету, а також ціла низка неендокринних станів та захворювань.

Отже, для АПС-2 характерно поєднання гіпокортицизму та захворювань щитоподібної залози аутоімунної природи (дифузного токсичного зобу, ідіопатичного гіпотиреозу) з перніціозною анемією, вітиліго, алопецією, целіакією, ревматоїдним артритом, синдромом Шегрена, бронхіальною астмою, міастенією тощо. Особливістю АПС-2 є відсутність кандидамікозу та гіпарпаратиреозу.

АПС-3 характеризується наявністю аутоімунного тиреоїдного захворювання у комбінації з іншим аутоімунним порушенням, у тому числі ендокринопатією. Хворі з АПС-3 не страждають на хронічну надниркову недостатність.

АПС-3 включає три різновиди:

- АПС-3А – аутоімунне захворювання щитоподібної залози (ДТЗ, або АІТ) і ЦД 1 типу;
- АПС-3В – аутоімунне захворювання щитоподібної залози та аутоімунна шлункова патологія (поява антитіл до парієтальних клітин, перніціозна анемія);
- АПС-3С – аутоімунне захворювання щитоподібної залози та вітиліго, та/або алопеція, та/або інші органоспецифічні аутоімунні захворювання (наприклад, міастенія з аутоімунною тиреопатією).

Слід відзначити, що близько 30% пацієнтів із вітиліго страждають на інші аутоімунні захворювання, серед яких найчастіше трапляються аутоімунні захворювання щитоподібної залози та перніціозна анемія.

Аутоімунні захворювання щитоподібної залози			
АІТ	Ендокринний екзофтальм	Дифузний токсичний зоб (хвороба Грейвса)	
+			
Ендокринні захворювання	Шлунково-кишковий тракт	Шкіра, система гемопоезу, нервова система	Кологагенози, васкуліти
ЦД 1 типу Гіпогонадизм (оофорит) Нейрогіпофізит	Атофічний гастрит Перніціозна анемія Целіакія Хронічні запальні хвороби органів ШКТ Аутоімунний гепатит Первинний біліарний цироз Склерозуючий холангіт	Вітиліго Алопеція Аутоімунна тромбоцитопенія Аутоімунна гемолітична анемія Антифосфоліпідний синдром Myasthenia gravis Stiff-man синдром Розсіяний склероз	Системний червоний вовчак Ревматоїдний та реактивний артрит Склеродермія Хвороба Шегрена Васкуліти Системні захворювання сполучної тканини

У багатьох пацієнтів із вітиліго клінічні прояви відсутні, інші аутоімунні захворювання діагностують лише при скринінговому обстеженні, яке включає визначення аутоантитіл. Приблизно 15% хворих на алопецію і 30% пацієнтів із тяжкою міастенією мають аутоімунні захворювання щитоподібної залози. До інших аутоімунних захворювань як складових АПС-3 відносяться органоспецифічні: первинний гіпогонадизм (часто аутоімунний оофорит), гіпопітuitarизм, целіакія, myasthenia gravis. Системні (органоспецифічні) аутоімунні захворювання – саркоїдоз, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, а також деякі інші захворювання – мальабсорбція, карциноїдний рак шлунка. Ця патологія досить часто потребує спостереження мультидисциплінарної групи спеціалістів – гастроентерологів, кардіологів, ревматологів, дерматологів (табл. 3).

Незважаючи на те що АПС-2 та АПС-3 переважають у дорослих хворих, в останні роки їх ознаки виявляють у все більшій кількості дітей та підлітків. Це стосується перш за все поєднання ЦД 1 типу та АІТ, рідше ЦД 1 типу та хвороби Грейвса, а також їх сполучення з іншими аутоімунними неендокринними захворюваннями, найчастіше з вітиліго, анемією, целіакією.

Відомо, що у хворих на ЦД 1 типу інші ендокринні захворювання зустрічаються в 4-5 разів частіше порівняно з особами без діабету, а перше місце за частотою серед супутніх ЦД ендокринних захворювань займає патологія щитоподібної залози, зокрема АІТ.

Дослідження, проведені у клініці ДУ «ІОЗДП НАМН», показали досить високу поширеність АІТ у дітей та підлітків із ЦД 1 типу (21,5%), що перевищувало відповідний показник у загальній популяції дітей та підлітків – від 6 до 13,5% у різні вікові періоди. Було доведено також, що у хлопців із ЦД 1 типу АІТ діагностується практично з однаковою частотою порівняно з дівчатами з ЦД (19,4 та 23,5% відповідно), тобто при ЦД 1 типу існує підвищений ризик аутоімунного ураження щитоподібної залози як у дівчат, так і у хлопців. Ці результати узгоджуються з даними літератури щодо

частоти АІТ при ЦД 1 типу у дітей, у яких хоча й дещо перевищені відповідні показники, отримані європейськими авторами (від 3,9 до 15,5%), але співпадають із даними російських науковців (24%). Із збільшенням тривалості ЦД 1 типу частота АІТ зростає, особливо після тривалого (понад 10 років) перебігу діабету. При цьому наявність АІТ у дітей та підлітків характеризувалась певним збереженням залишкової секреції інсуліну у власних β-клітинах та деяким зменшенням потреби в екзогенному інсуліні, але це суттєво не впливало на можливості досягнення оптимальної компенсації вуглеводного обміну, що пов'язано з лабільністю коливань глікемії, персистенцією явного або субклінічного гіпотиреозу у значній кількості хворих, а також із підвищенням умісту контрінсулярних гормонів, зокрема кортизолу, особливо у дівчат та хворих із формуванням АІТ з моменту маніфестації ЦД.

Діагностика. У першу чергу треба виявити ознаки порушення функції ендокринних залоз (гіпокортицизму, гіпотиреозу, діабету тощо) та виключити їх ізольований перебіг. Типовою помилкою є інтерпретація помірного підвищення рівня тиреотропного гормона (ТТГ) у фазі декомпенсації надниркової недостатності як прояву первинного гіпотиреозу. Тест необхідно повторити після досягнення компенсації надниркової недостатності. У разі важкого тиреотоксикозу при хворобі Грейвса у пацієнта можуть бути явища відносної надниркової недостатності (легка гіперпігментація, гіпотонія тощо), яку необхідно диференціювати від справжньої (проба з АКТГ). Треба пам'ятати про періодичність появи компонентів АПС-1 та при встановленому діагнозі необхідно проводити періодичне обстеження пацієнтів із метою раннього виявлення інших компонентів синдрому (гіпогонадизму, ЦД тощо).

Лікування. У першу чергу здійснюється замісна терапія виявленої недостатності ендокринних залоз, що при комбінованому перебігу захворювань створює певні труднощі. Так, під час проведення замісної терапії глюкокортикоїдами потрібно мати на увазі, що їх застосування може сприяти декомпенсації гіпарпаратиреозу та гіпотиреозу, тому треба направити діагностичний пошук у цьому напрямку. І навпаки, використання значних доз глюкокортикоїдів при наявному ЦД може призвести до його декомпенсації.

У хворих на ЦД поява таких симптомів, як незрозуміле зниження дози інсуліну аж до його зникнення, схильність до гіпоглікемії при високому рівні глікованого гемоглобіну, повинна насторожити лікаря; це може свідчити про можливість розвитку надниркової недостатності або гіпотиреозу, тому треба направити діагностичний пошук у цьому напрямку. І навпаки, використання значних доз глюкокортикоїдів при наявному ЦД може призвести до його декомпенсації.

У той же час при ЦД 1 типу проблема корекції порушень функції щитоподібної залози також пов'язана з певними труднощами. По-перше, під час її оцінки можуть виникати сумніви у зв'язку з тенденцією до підвищення рівня ТТГ у таких хворих за відсутності інших ознак тиреопатій, що потребує уточнення та може пояснюватися метаболічною декомпенсацією. По-друге, у частини хворих на ЦД АІТ відрізняється невеликими розмірами зоба та не завжди виявляється на тлі тяжкості основної хвороби. По-третє, призначення тиреоїдних препаратів може призвести до необхідності підвищення або перерозподілу добової дози інсуліну, з чим не завжди погоджуються хворі.

Таким чином, тяжкі випадки АПС, особливо в дитячому віці, є досить рідкісним явищем, але субклінічні стерті форми окремих складових аутоімунних ендокринопатій часто не виявляються, що обумовлює труднощі компенсації основного захворювання. Прояви АПС часто розвиваються не одночасно, тому слід пам'ятати про можливість поліендокринного синдрому при аутоімунному ураженні однієї ендокринної залози та проводити цілеспрямовані дослідження для раннього виявлення інших ендокринопатій.



Відомо, що у хворих на ЦД 1 типу інші ендокринні захворювання зустрічаються в 4-5 разів частіше порівняно з особами без діабету, а перше місце за частотою серед супутніх ЦД ендокринних захворювань займає патологія щитоподібної залози, зокрема АІТ.