ЗАОЧНАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.43-092:612.017.1]-078.33

Т. А. Тихомирова, С. В. Лапин, А. А. Тотолян

ЛАБОРАТОРНАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЙ (ЛЕКЦИЯ)

НМЦ по молекулярной медицине на базе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова

Аутоиммунные эндокринологические заболевания, такие как сахарный диабет 1-го типа (СД1), аутоиммунный тиреоидит (АИТ), диффузный токсический зоб (ДТЗ), часто встречаются в повседневной практике врача-клинициста. Основные стандарты диагностики и лечения этих заболеваний применяются практически без изменений в течение многих лет, не вызывают затруднений и не являются предметом серьезных дискуссий. Однако в последние годы особенно явно отмечается тенденция к сочетанному развитию аутоиммунной патологии, при которой, например, классический дебют СД1 закономерно переходит в стадию клинической ремиссии, но затем вместо обычного "плато", достигаемого правильной заместительной терапией, постепенно развивается состояние необъяснимой декомпенсации углеводного обмена, потребность в инсулине варьирует либо значительно увеличивается, сравнительно рано развиваются хронические осложнения заболевания. Госпитализация пациента на этом этапе может выявить нарушение функции щитовидной железы аутоиммунного генеза, ставшее причиной декомпенсации основного заболевания. При этом не следует рассматривать развившуюся патологию с позиций классической эндокринологии как механическую совокупность двух отдельных заболеваний: СД1 и, например, АИТ.

Исследования последних лет показали, что в этом случае мы имеем дело с единым патологическим процессом, имеющим свой патогенез, более тяжелое течение и повышенный риск дальнейшего присоединения к уже развившемуся "букету" следующего органоспецифического аутоиммунного заболевания. Заболевания, при которых наблюдается сочетанное (одновременное или поэтапное) развитие нескольких нозологических форм аутоиммунного эндокринного поражения у одного и того же пациента, называются полиэндокринопатиями (ПЭП). В зависимости от нозологической формы заболеваний, входящих в состав ПЭП, они подразделяются на 4 вида.

Классификация ПЭП

ПЭП1 — это ассоциация хронического кожно-слизистого кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Одно из распространенных названий синдрома, APECED (от autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), подчеркивает аутоиммунную природу входящих в его состав заболеваний. Минимум два заболевания из трех основных должны присутствовать одновременно. ПЭП1 — редкое спорадическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Распространенность ПЭП1 составляет от 1 на 80 000 в Норвегии до 1 на 14 400 в Финляндии. Кроме основных заболеваний, при ПЭП1 наблюдаются и другие, минорные заболевания. Среди эндокринологических заболеваний это гипергонадотропный гипогонадизм, СД1, аутоиммунные тиреопатии, аутоиммунные поражения гипофиза. Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдаемые при ПЭП1, включают в себя хронический атрофический гастрит, пернициозную анемию, синдром мальабсорбции. Кроме того, встречаются хронический активный гепатит, витилиго и алопеция, кератоконъюнктивит.

Обычно дебют заболевания приходится на детский возраст, и в течение первых 20 лет жизни проявляются симптомы всех трех основных заболеваний. Сопутствующие минорные заболевания могут развиваться позднее, вплоть до 50-летнего возрас-

Таблица 1

Классификация ПЭП3 (по M. Neufeld и R.Blizzard [9] в модификации C. Betterle [2] с изменениями)

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	• Тиреоидит Хашимото • Болезнь Грейвса • Идиопатическая микседема • Бессимптомный АИТ • Эндокринная офтальмопатия			
+				
Сочетанные аутоиммунные заболевания	• СД1 • Болезнь Хирата • Лимфоцитарный гипофизит • Первичная недостаточность яичников	• Хронический атрофический гастрит • Пернициозная анемия • Целиакия • Синдром раздраженной кишки • Аутоиммунный гепатит • Первичный билиарный цирроз	• Витилиго • Алопеция • Миастения гравис • Синдром Штиффмана • Рассеянный склероз	• СКВ или ДКВ • ДБСТ • Ревматоидный артрит • Серонегативный артрит • Системный склероз • Синдром Шегрена • Синдром Верльгофа • Антифосфолипидный синдром • Аутоиммунный васкулит
Вид ПЭП3	ПЭП3a	ПЭП3b	ПЭП3c	ПЭП3d

Примечание. СКВ — системная красная волчанка; ДКВ — дискоидная красная волчанка; ДБСТ — диффузные заболевания соединительной ткани.

та. В большинстве случаев первым развивается хронический кандидоз, часто это происходит в первые 5 лет жизни, за ним следует гипопаратиреоз (обычно до 10-летнего возраста), а затем — болезнь Аддисона (до 15—20 лет). Также было отмечено, что в дебюте заболевания в раннем возрасте синдром ПЭП1 затрагивает множество органов, в то время как поздний дебют сопровождается небольшим количеством заболеваний.

ПЭП2 — частота этого синдрома в популяции составляет 1,4—2 случая на 100 000. ПЭП2 может встречаться в любом возрасте и у лиц обоего пола, однако более типичен он для женщин среднего возраста и редко наблюдается у детей. Синдром ПЭП2 характеризуется наличием болезни Аддисона (100%) в сочетании с АИТ (69—82%) и/или СД1 (30—52%). Кроме того, при ПЭП2 описаны такие аутоиммунные заболевания, как миастения гравис, целиакия, первичный гипогонадизм.

ПЭП3 включает аутоиммунные тиреопатии (болезнь Хашимото, идиопатическая микседема, бессимптомный аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия) в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями, кроме болезни Аддисона. Классификация ПЭП3 представлена в табл. 1.

ПЭП4 — редкий синдром, характеризующийся ассоциацией аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие категории. Например, болезнь Аддисона в сочетании с одним "минорным" заболеванием ПЭП1 или более: гипогонадизмом, атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, миастенией гравис, витилиго, алопецией и т. п. При этом отсутствуют основные компоненты ПЭП1, т. е. нет ни хронического кандидоза, ни гипопаратиреоза, а также отсутствуют компоненты ПЭП2 (аутоиммунные тиреопатии, СД1).

Классификация ПЭП в достаточной мере условна, так как многие синдромы характеризуются постепенным, длящимся иногда не один десяток лет, вовлечением органов в аутоиммунный процесс, и в течение жизни у одного и того же больного могут быть диагностированы разные типы ПЭП. Кроме того, существует понятие "неполного синдрома ПЭП", характеризующее больных, у которых клиническая картина "отстает" от иммунологической.

Серологический статус пациентов с эндокринопатиями и его клиническое значение. В сыворотке больных с изолированными аутоиммунными эндокринологическими заболеваниями, а также с ПЭП, могут быть обнаружены циркулирующие аутоантитела, направленные к антигенам-мишеням соответствующего органа. Виды аутоантител, соответствующие им антигены, а также органы либо ткани-мишени представлены в табл. 2.

Аутоантитела, перечисленные в табл. 2, могут быть обнаружены в сыворотке пациента различными методами, основным из которых является метод непрямой иммунофлюоресценции. Преимущество данного метода состоит в том, что в качестве источника нативных антигенов применяются нефиксированные криосрезы тканей, и эта особенность субстрата позволяет избежать в большинстве случаев проблем с денатурацией антигенов. Кроме того, в субстрате сохраняется гистологическая структура ткани, и это позволяет точно определить локализацию иммунных комплексов антиген—аутоантитело. Особенности метода и набор аутоантител, доступный для выявления, позволяют использовать метод непрямой иммунофлюоресценции в качестве основного при проведении иммунологического обследования больных с ПЭП или с подозрением на ПЭП.

Антитела к островковым клеткам Лангерганса. Более 25 лет назад методом непрямой иммунофлюоресценции на замороженных срезах человеческой поджелудочной железы были выявлены аутоантитела к цитоплазме панкреатических β-клеток. Антитела к островковым клеткам Лангерганса (АОЛ) могут быть обнаружены приблизительно у 80% пациентов с дебютом СД1, причем у детей этот показатель выше и составляет 85—87% (междуна-

Таблица 2

Антитела, обнаруживаемые при полиэндокринных синдромах (по R. Humbel [4] с изменениями и дополнениями)

Аутоиммунное заболевание	Орган/клетки	Антигены	Аутоантитела
СД1	Инсулинпродуцирующие клетки островков Лангерганса	Инсулин, GAD, IA-2 и др.	АОЛ, антитела к инсулину, анти-GAD, анти-IA-2
Болезнь Грейвса	Щитовидная железа	Рецептор ТТГ, флавопротеин и G2s (аутоантиген глазных мышц)	Антитела к рецептору ТТГ
АИТ	Эпителий щитовидной железы	Пероксидаза тиреоцитов, тиреоглобулин	АТП, антитела к тиреоглобулину
Пернициозная анемия, хронический атрофический гастрит	Париетальные клетки желудка	Na^+-, K^+-АТФаза, внутренний фактор	АПКЖ
Целиакия	Тонкая кишка	Тканевая трансглутаминаза	АЭА, антитела к tTG, антитела к глиадину
Болезнь Аддисона	Кора надпочечников	21-гидроксилаза	АКН, антитела к 21-гидроксилазе
Аутоиммунный гипогонадизм	Стероидпродуцирующие клетки гонад	17-гидроксилаза, 20—22-десмолаза, P450 scc	АКН, антитела к стероидпродуцирующим клеткам гонад, антитела к 17-гидроксилазе, к 20—22-десмолазе, к P450 scc

родное название этих аутоантител ICA от Islet cell antibody).

Метод выявления АОЛ имеет некоторые особенности, самой главной из которых является невозможность учета полуколичественного результата в титрах. Это связано с тем, что между тестами с разным аутопсийным материалом, проводимыми в одной и той же лаборатории, а особенно в разных лабораториях, существуют значительные расхождения в нормах разведений сыворотки, при которых она считается положительной по АОЛ, в оценке числового выражения для высоких, средних, низких титров. Один и тот же титр, например 1/8, в одной лаборатории означает "отсутствие антител", а в другой — "средний уровень антител". С целью стандартизации метода неоднократно проводились международные конференции, программы контроля качества с участием большого количества лабораторий. Итогом стандартизации явился международный стандарт АОЛ, в котором использовались разведения референтной сыворотки, и для определения количества антител были приняты единицы JDF (Juvenile Diabetes Foundation units, названы по имени общества, которое финансировало эту работу). Данный стандарт позволил учесть различия в чувствительности отдельных тестов, проводимых в разных лабораториях. Множество лабораторий участвовали в разработке стандартного протокола определения АОЛ, в производстве и распространении образцов стандартных сывороток, что позволило минимизировать различия в результатах, а также улучшить воспроизводимость исследовательских работ.

После открытия АОЛ в течение нескольких десятилетий были выделены и описаны отдельные антигены, на которые реагируют АОЛ. Прежде всего, это глутаматдекарбоксилаза (GAD, от Glutamic Acid Decarboxylase) и тирозинфосфатазоподобный белок (IA-2, от Insulinoma Antigen 2). После открытия данных серологических маркеров было проведено множество работ по исследованию их чувствительности и прогностического значения в сравнении с методом АОЛ. Была обнаружена значительная корреляция между этими антителами и АОЛ; при одновременном исследовании антител к GAD и IA-2 приблизительно в 85% всех сывороток, содержащих АОЛ, были обнаружены антитела к GAD и/или IA-2. Среди сывороток, содержащих высокий титр АОЛ, лишь 6% образцов не содержали аутоантител ни к GAD, ни к IA-2.

АОЛ являются золотым стандартом диагностики СД1. Одновременно с анти-GAD и анти-IA-2 они используются для определения риска развития СД1 у родственников первой линии родства больных СД1. Было определено, что вероятность развития СД1 в течение 5 лет равна приблизительно 10% при наличии одного аутоантитела, приблизительно 50% при наличии двух аутоантител и 60—80% при наличии всех трех аутоантител.

Кроме того, АОЛ сами по себе могут использоваться для оценки риска развития СД1 у родственников больных СД1: 73% родственников, у которых выявлены АОЛ в количестве 20 JDF и более, в течение 10 последующих лет наблюдения заболевают СД1. При обнаружении АОЛ в количестве от 80 JDF риск развития СД1 в течение 10 лет равен 100%. При количестве АОЛ от 4 до 20 JDF этот риск уменьшается до 40%.

Для оценки риска развития СД1 в популяции АОЛ оказались непригодными. Относительно редкая встречаемость заболевания, несколько ограниченная чувствительность метода даже в сочетании с его высокой специфичностью дают процент ошибки, превосходящий прогностическое значение метода. На долю спорадических, несемейных случаев заболеваемости СД1 приходится 85% всех случаев впервые выявленного СД1. Поэтому лишь оставшиеся 15% больных СД1 могут быть заранее выявлены путем определения АОЛ при обследовании родственников, больных СД1, хотя заболеваемость среди родственников примерно в 10 раз выше, чем в популяции.

Таким образом, прогностическая ценность определения АОЛ зависит от того, в какой группе проводится серологический скрининг (родственники больных СД1 либо общая популяция). Кроме этого, определение АОЛ при ПЭП также имеет особенности в прогностическом значении у паци-

ентов с ПЭП1 и с ПЭП2—4. Было показано, что АОЛ, а также антитела к GAD могут быть обнаружены приблизительно у 41% пациентов с ПЭП1, хотя при этом типе ПЭП СД1 развивается сравнительно редко, менее чем в 18% случаев, и положительное прогностическое значение АОЛ при ПЭП1 составляет всего 27%.

Дальнейшие исследования показали, что АОЛ у пациентов с ПЭП1 по своим иммунологическим характеристикам отличаются от соответствующих антител, наблюдаемых при СД1 или ПЭП2—4. Например, антитела к GAD при ПЭП1 хорошо выявляются с помощью вестерн-блоттинга, что говорит об их возможности распознавать линейную последовательность эпитопов этого фермента. Анти-GAD при СД1, напротив, распознают только конформационные эпитопы неденатурированного белка. Таким образом, антитела к GAD, выявляемые у больных с ПЭП1, и антитела к GAD у больных с ПЭП2—4 и СД1 распознают разные эпитопы. Кроме того, получены данные, что при ПЭП1 мишенью АОЛ могут быть антигены, не имеющие отношения к антигенам, характерным для СД1. Так, Cystein sulfinic acid decarboxylase (CSAD) в аминокислотной последовательности на 50% идентична GAD, и АОЛ могут перекрестно связывать этот антиген. Более ценными прогностическими маркерами риска развития СД1 при ПЭП1 являются антитела к IA-2 и инсулину.

Несмотря на ограниченную прогностическую ценность АОЛ у пациентов с ПЭП1, а также неинформативность серологического скрининга популяции, существует группа больных, у которых выявление этих аутоантител может помочь в определении риска развития СД1. К этой группе относятся дети с нарушениями углеводного обмена, у которых отсутствует явная клиническая картина дебюта СД1. Нами были обследованы 20 детей с нарушениями углеводного обмена и подозрением на дебют СД1, 10 мальчиков и 10 девочек, средний возраст 12,85 ± 0,59 года, разброс от 5 до 17 лет. Ни один ребенок не имел "больших симптомов" СД1: жажды, полиурии, похудания. Эпизоды гипергликемии оказались единичными, глюкозотолерантный тест не давал убедительных данных, свидетельствующих о наличии СД1. В результате обследования ни одному ребенку не был поставлен диагноз СД1, и дети были выписаны под наблюдение районного эндокринолога. Из этой группы АОЛ были обнаружены у 4 человек: двух мальчиков и двух девочек. Клинические данные детей представлены в табл. 3.

Через 3 мес один ребенок (образец крови № 2) был госпитализирован в реанимационное отделение по поводу дебюта СД1 в состоянии кетоацидоза. У остальных 16 детей за 2 года наблюдений дебюта СД1 не было. Через 1 год у 1 пациента (образец крови № 4) развился дебют болезни Аддисона, поэтому для данного больного, как уже указывалось выше, с помощью АОЛ невозможно предсказать риск развития СД1.

Таким образом, определение АОЛ может помочь установить риск развития СД1 в случае нарушений углеводного обмена, но без явной клинической картины заболевания.

Антитела к тиреопероксидазе. Наиболее распространенными аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы являются АИТ и ДТЗ. Два основных вида тиреоидных антигенов — это тиреопероксидаза и тиреоглобулин. Антитела к тиреопероксидазе (АТП) обнаруживают у больных как с АИТ (в 47—100%), так и с ДТЗ, но прогностическое значение АТП имеют лишь для развития АИТ.

В случае, если АТП не обнаружены, а ТТГ менее 2 мЕД/л, вероятность развития АИТ у женщин в течение 20 лет составляет менее 5%. При наличии повышенного уровня ТТГ до 6 мЕД/л и более вероятность развития АИТ увеличивается до 55%, при этом ежегодный риск развития АИТ равен 2,6%. Еще значительнее увеличивается ежегодный риск развития АИТ, если у пациента обнаруживается повышение уровня и ТТГ, и АТП. В таком случае ежегодный риск составляет 4,3%. При наличии только АТП, без повышения уровня ТТГ, ежегодный риск развития АИТ составляет 2,1%. Примерно у 10% пациентов с АТП или антителами к тиреоглобулину через некоторое время может снизиться титр аутоантител ниже диагностического, у части из них это сопровождается нормализацией слегка повышенного уровня ТТГ.

Сочетание АИТ и СД1 часто встречается при ПЭП. Для выяснения роли АТП в развитии ПЭП эти антитела определяли в сыворотке больных СД1. В одном исследовании, где 58 пациентов с СД1 наблюдались в течение 18 лет, было выявлено, что больные с АТП имеют риск развития АИТ в 17,9 раза больше, чем больные без АТП. В другой работе в течение 4 лет наблюдали детей с СД1, у

Таблица 3

Клинические данные детей с нарушениями углеводного обмена и с наличием АОЛ (n = 4)

Номер образца крови	Пол	Возраст, годы	JDF	Глюкоза при поступлении, ммоль/л	Сопутствующие заболевания	Клинический диагноз при выписке
1	Ж	14	20	5,2	Диффузный нетоксический зоб, эутиреоз, ДЖВП	Нарушение углеводного обмена
2	М	11	110	6,2	Хронический гастродуоденит, ожирение I степени	То же
3	Ж	17	30	6,2	Вегетососудистая дистония	Нарушение углеводного обмена по диабетическому типу
4	М	14	148	3,83	Хронический гастродуоденит, ДЖВП, генерализованный кандидоз в детстве, пигментные пятна, подозрение на дебют болезни Аддисона	Хронический гастродуоденит, ДЖВП

Примечание. ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей.

них изучали встречаемость АТП, а также функцию щитовидной железы. Приблизительно у половины детей с АТП в течение 4 лет развивались клинические признаки АИТ: повышение уровня ТТГ, зоб, изменение структуры щитовидной железы по данным УЗИ.

По нашим данным, встречаемость АТП среди детей с СД1 составляет 6% (11 из 183 человек). Средний возраст серопозитивных по АТП составил 13,14 ± 1,02 года, в группе было 7 мальчиков и 4 девочки. У двух больных был дебют СД, остальные имели среднюю продолжительность заболевания 3,92 ± 0,94 года. Для изучения прогностической ценности обнаружения АТП серопозитивных пациентов наблюдали в течение двух лет. У 2 из 11 наблюдавшихся менее чем за 2 года развился АИТ. У мальчика 15 лет (длительность СД1 1,5 года, титр АТП 1:160) дебют АИТ произошел через 1 год и 9 мес, а у девочки 9 лет (длительность СД1 7,5 года, титр АТП 1:160) — через 6 мес. У одной больной АТП оказались транзиторными и через 9 мес исчезли (девочка 14 лет, длительность СД1 9 мес, титр АТП 1:40). У остальных за 2 года наблюдения АИТ не развился. Следует отметить, что из оставшихся 87 детей с СД1, наблюдавшихся в динамике и не имевших на момент первого обследования АТП, АИТ развился всего у одного пациента (девочка 15 лет, длительность СД1 6 лет, АИТ развился через 1 год).

Таким образом, АТП являются ценным серологическим маркером риска развития АИТ в группе пациентов с СД1.

Антитела к париетальным клеткам желудка. Пернициозная анемия — это аутоиммунное заболевание, сопровождающееся развитием дефицита витамина B_{12}. Пернициозная анемия обычно является осложнением предсуществующего атрофического гастрита, который сопровождается ахлоргидрией. И пернициозная анемия, и атрофический гастрит нередко встречаются в составе синдромов ПЭП. Серологическими маркерами пернициозной анемии и атрофического гастрита являются антитела к париетальным клеткам желудка (АПКЖ). Эти аутоантитела обычно направлены против желудочной Na^+, K^+-АТФазы (протоновая помпа париетальных клеток) и реже — против внутреннего фактора. Было показано, что АПКЖ принимают непосредственное участие в патогенезе заболевания, блокируя деятельность протоновой помпы, а также блокируя связывание внутреннего фактора с витамином B_{12}. Первоначально развивается аутоиммунный атрофический гастрит, сопровождающийся ахлоргидрией, которая может привести к развитию дефицита железа и соответственно к железодефицитной анемии. Таким образом, у больного может сначала развиться аутоиммунный гастрит, затем железодефицитная анемия и затем — B_{12}-дефицитная анемия.

Встречаемость АПКЖ у больных с пернициозной анемией в среднем составляет 55%, у молодых пациентов они выявляются чаще. В общей популяции частота встречаемости АПКЖ растет от 3% к возрасту 30 лет и до 10% к 80-летнему возрасту. В исследовании с участием родственников больных пернициозной анемией было выявлено, что АПКЖ в этой группе имеют диагностическую специфичность 87%, чувствительность 65%, а положительное прогностическое значение для развития пернициозной анемии всего 44%.

Прогностическая ценность АПКЖ значительно возрастает при наличии сочетанной аутоиммунной патологии, такой как СД1 и/или аутоиммунные тиреопатии. При этом обнаружение АПКЖ с высокой степенью вероятности говорит о том, что у больного имеются соответствующие функциональные изменения уже на момент обследования либо они появятся позже. Так, в работе H. Maclaren и соавт. АПКЖ при СД1 были обнаружены в 10% случаев, и у большинства серопозитивных пациентов развилась ахлоргидрия.

По нашим данным, наиболее редко АПКЖ встречались в группе детей с СД1 (4,3%). Встречаемость АПКЖ в группах детей с АИТ и ПЭП типа 3а (представленной сочетанием СД1 и аутоиммунной тиреопатии) составила соответственно 10,9 и 13%.

При анализе клинических особенностей детей с АПКЖ было обнаружено, что наличие АПКЖ сочеталось с наличием гастрита и гастродуоденита: в этой группе АПКЖ встречались в 10,9% случаев, а в группе без гастрита — в 4,5% ($p = 0,034$, χ^2). Кроме этого, АПКЖ сочетались с анемией: так, у больных с анемией АПКЖ встречались в 31,8% случаев, в то время как у больных без анемии — в 4% ($p = 0,0001$, χ^2).

Среди больных с АПКЖ, не имеющих на момент обследования никаких симптомов заболевания ЖКТ, не имеющих анемии и наблюдавшихся в динамике ($n = 4$), менее чем за год у двоих развился хронический гастродуоденит, а у одного через 8 мес развилась анемия.

Следует отметить, что в группе детей с СД1, которые наблюдались в динамике и не имели АПКЖ (94 человека), у 12 уже на момент обследования были выявлены хронический гастрит либо хронический гастродуоденит. Из оставшихся 82 человек в течение двух лет только у 7 детей появился хронический гастрит либо хронический гастродуоденит, а у 75 человек не было отмечено развития этих заболеваний.

Данное исследование показывает, что обнаружение АПКЖ у пациентов с аутоиммунной эндокринной патологией имеет значительную клиническую и прогностическую ценность. Так, уже на момент обследования наличие АПКЖ связано с проявлениями гастрита и гастродуоденита, анемии, а наблюдение за больными в динамике свидетельствует о повышенном риске развития этих клинических проявлений у серопозитивных по АПКЖ больных.

Антитела к эндомизию. Антитела к эндомизию (АЭА) являются серологическим маркером целиакии, они используются для диагностики этого заболевания, а также для определения риска его развития. Диагностическая специфичность АЭА у больных целиакией, которые еще не начали соблюдать диету, достигает 99%, а чувствительность метода равна 94%.

Предсказательная ценность АЭА неоднозначна и зависит от нескольких факторов. Так, в одном из исследований было показано, что АЭА имели 100% чувствительность, если сыворотка пациента оставалась серопозитивной более 4 лет, но общее положительное предсказательное значение было равно только 27% от числа положительных пациентов, выявленных при первом скрининге. При этом ни один из пациентов с транзиторными антителами не имел атрофии ворсинок, что позволило предположить необходимость длительной хронической иммунной активации для развития этого признака. В другой работе пациенты были направлены на исследования АЭА врачами общей практики. У всех этих пациентов были выражены неспецифические абдоминальные симптомы. В этом случае АЭА достигли 100% положительного предсказательного значения для развития целиакии, что было подтверждено проведением биопсии тонкой кишки.

Отмечено, что частота встречаемости целиакии среди больных СД1 примерно в 10 раз выше, чем в общей популяции. При этом особенностью целиакии, сочетающейся с СД1, является гораздо более частое бессимптомное течение заболевания, и ориентироваться на клинические данные при выборе пациентов для серологического обследования в данном случае неоправданно. С другой стороны, данные литературы показывают, что прогностическое значение обнаружения АЭА в случае уже имеющейся аутоиммунной патологии чрезвычайно велико. Так, у пациентов с СД1 или аутоиммунной тиреопатией наличие АЭА сопровождалось целиакией в 91—100% случаев, что подтверждено результатами биопсии.

Наши данные подтвердили как высокий процент встречаемости АЭА в группе детей с СД1, так и отсутствие каких-либо явных симптомов целиакии у этих пациентов. Антитела были обнаружены у 12 (3,3%) человек из 365. В группе контроля, состоящей из детей с СД1 без каких-либо заболеваний ЖКТ, АЭА встречались в 2,5% случаев, в основной группе — в 4,1%, разница недостоверна ($p = 0,383$, χ^2). Не было отмечено связи АЭА с наличием гастрита, гастродуоденита, дискинезии желчевыводящих путей, диабетической энтеропатии. Не было получено данных, подтверждающих связь АЭА с задержкой роста, полового развития.

Приведенные сведения показывают, что при СД1 и аутоиммунной патологии щитовидной железы все категории больных имеют примерно одинаковый риск развития целиакии, и, поскольку частота встречаемости этого заболевания в данных группах значительно превышает таковую в популяции, серологический скрининг на АЭА показан всем больным с аутоиммунной эндокринной патологией.

Антитела к стероидпродуцирующим клеткам коры надпочечников. Антитела к стероидпродуцирующим клеткам надпочечников являются серологическим маркером болезни Аддисона (первичная аутоиммунная недостаточность надпочечников), кроме того, они встречаются при аутоиммунном гипогонадизме. Болезнь Аддисона — редкое заболевание с частотой встречаемости от 0,45 на 100 000 в Новой Зеландии до 11,7 на 100 000 в Италии. Частота 4—11 случаев на 100 000 наблюдается в северных европейских странах и около 5 случаев на 100 000 — в США. В сочетании с аутоиммунными эндокринопатиями частота встречаемости болезни Аддисона увеличивается минимум на порядок. Так, в популяции больных целиакией болезнь Аддисона была обнаружена у 2 (0,29%) человек из 700, а у больных СД1, по данным разных авторов, болезнь Аддисона встречалась в 0,44—4,2% случаев.

Тест, позволяющий методом непрямой иммунофлюоресценции обнаружить антитела к стероидпродуцирующим клеткам коры надпочечников (АКН), был разработан Blizzard и Kyle в 1963 г. Встречаемость АКН максимальная (до 90%) у пациентов с недавним началом заболевания и его длительностью менее 2 лет, в дальнейшем частота обнаружения АКН уменьшается до 79%. Кроме того, частота встречаемости АКН зависит от клинического проявления болезни. Она различается при изолированной болезни Аддисона (73%), при ПЭП1 (86%) и ПЭП2 (89%).

Антигенами для АКН являются ферменты стероидогенеза. Из трех ферментов коры надпочечников 21-гидроксилаза специфичен для коры надпочечников (этот фермент конвертирует 17-ОН-прогестерон в 11-дезоксикортизол и 11-дезоксикортикостерон). 17-гидроксилаза экспрессируется и в коре надпочечников, и в гонадах (этот фермент конвертирует прегненолон в дегидроэпиандростерон). P450 scc представлен в надпочечниках, гонадах и плаценте (он конвертирует холестерол в прегненолон).

Классический метод определения АКН на субстрате надпочечников человека либо приматов позволяет выявлять как аутоантитела к 21-ОН-гидроксилазе, характерные для болезни Аддисона, так и антитела к антигенам стероидпродуцирующих клеток гонад (к ферментам 17-гидроксилазе и P450 scc). Это связано с тем, что в коре надпочечников имеется весь набор ферментов стероидогенеза. Таким образом, при обнаружении АКН методом непрямой иммунофлюоресценции возможно выявление групп риска и по болезни Аддисона, и по аутоиммунному гипогонадизму.

При разных аутоиммунных заболеваниях АКН встречаются в среднем в 9% случаев, чаще всего у пациентов с идиопатическим гипопаратиреозом. Как показали длительные наблюдения за пациентами с АКН, прогностическое значение этих аутоантител у детей более выражено, чем у взрослых. Так, в группе детей с различными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями, серопозитивных по АКН, средний ежегодный риск развития болезни Аддисона был равен 34%, а вероятность развития болезни в течение 11 лет достигла 100%. У взрослых пациентов с теми же заболеваниями и с АКН ежегодный риск развития первичной недостаточности надпочечников был равен 4,9%, а суммарный риск в течение 11 лет составил 31,6%.

В нашем исследовании АКН были обнаружены у двух детей с СД1 из 182 обследованных: у мальчика 13 лет (титр АКН 1:80) и у девочки 14 лет (титр АКН 1:640). При этом у мальчика не было никакой

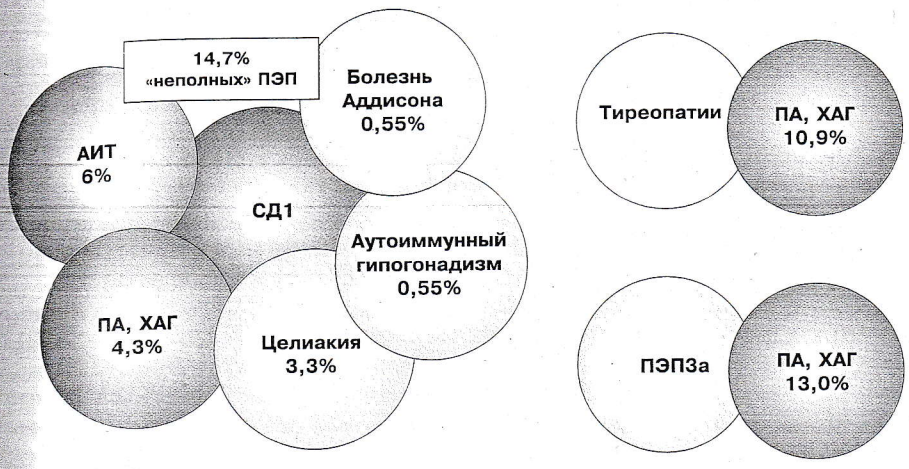

Рис. 1. Риск развития сочетанной патологии при аутоиммунных эндокринопатиях.

ПА — пернициозная анемия; *ХАГ* — хронический аутоиммунный гастрит.

сопутствующей патологии, а у девочки наблюдалась задержка роста и полового развития. Учитывая особенность выявления АКН на субстрате надпочечников, описанную выше, можно предположить, что причиной задержки полового развития в наблюдавшемся случае был аутоиммунный гипогонадизм.

Аутоиммунный гипогонадизм приводит к задержке полового развития либо к его нарушению, а в дальнейшем — к бесплодию. Несмотря на то что при СД1 нарушения репродуктивной функции являются частым осложнением, аутоиммунная природа заболевания обычно остается недиагностированной. Данные о встречаемости аутоиммунного гипогонадизма при СД1 в доступных на настоящий момент источниках литературы практически не представлены, и наше исследование позволяет обратить внимание на необходимость дальнейшего изучения этой проблемы. Принимая во внимание, что серологический скрининг на АКН дает возможность также выявить пациентов с высоким риском развития болезни Аддисона, опасной своим дебютом в виде острой надпочечниковой недостаточности, необходимость определения АКН у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями не вызывает сомнений.

Риск развития ПЭП у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями. Изучая встречаемость аутоантител, описанных выше, можно оценить риск развития сочетанной аутоиммунной патологии, представляющей собой различные синдромы ПЭП, у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями.

В нашей работе суммарная встречаемость АТП, АПКЖ, АЭА и АКН у детей с СД1 составила 14,7%. Учитывая высокую, приближающуюся к 100%, прогностическую значимость этих серологических маркеров для развития соответствующей аутоиммунной патологии, можно заключить, что уже в детском возрасте 14,7% пациентов с СД1 находятся в группе риска по развитию ПЭП. Группой риска по развитию ПЭП являются и пациенты с аутоиммунной патологией щитовидной железы. По нашим данным, у пациентов с этими заболеваниями наблюдается высокая частота (10,9%) встречаемости АПКЖ, определяющих риск развития аутоиммунного гастрита, пернициозной анемии (рис. 1).

Это значит, что приблизительно каждый седьмой ребенок с СД1 и каждый десятый с тиреопатией потенциально имеют сочетанную аутоиммунную патологию. При наличии уже развившегося синдрома ПЭП опасность присоединения новой аутоиммунной патологии не уменьшается: у 13% детей с ПЭП типа 3а в нашем исследовании были обнаружены АПКЖ.

Высокая клинико-патогенетическая значимость дополнительных аутоантител при аутоиммунных эндокринопатиях подчеркивается понятием "неполного" синдрома ПЭП. "Неполный" синдром ПЭП наблюдается у пациентов с изолированным аутоиммунным заболеванием и наличием дополнительных аутоантител, являющихся маркером высокого риска развития клинически выраженной ПЭП, что дает возможность клиницисту на основании серологического обследования отнести пациента к группе риска по развитию определенного вида ПЭП.

Алгоритм серологического скрининга пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями. На основании полученных нами данных был разработан алгоритм серологического обследования пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями (СД1, тиреопатиями, а также с синдромом ПЭП типа 3а) для исключения субклинической формы ПЭП и для выявления риска развития ПЭП (рис. 2). Согласно этому алгоритму, пациенты с СД1, АИТ, болезнью Грейвса и сочетанием этих заболеваний должны прохо-

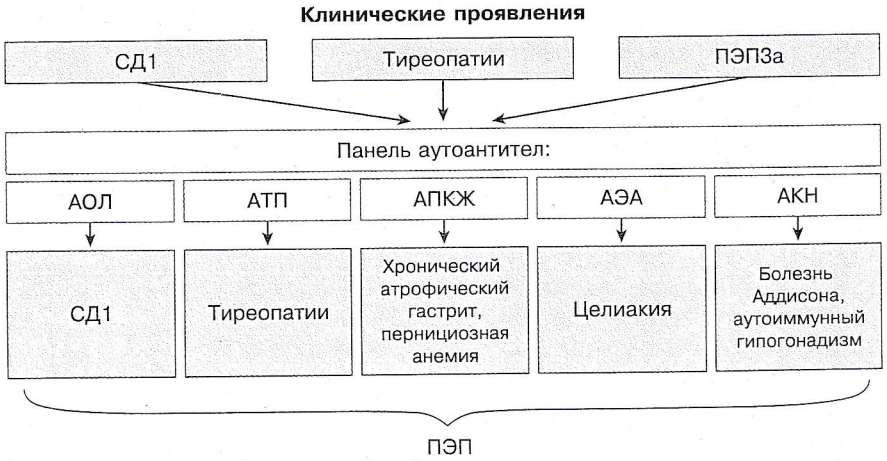

Рис. 2. Алгоритм серологического обследования пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями.

дить серологический скрининг на панель аутоантител, состоящую из антител к островковым клеткам Лангерганса, к тиреопероксидазе, к париетальным клеткам желудка, к эндомизию и к коре надпочечников.

Обнаружение АТП у больных СД1 свидетельствует о наличии риска развития АИТ и говорит о необходимости оценки функции щитовидной железы. Обнаружение АПКЖ у больных СД1, аутоиммунными тиреопатиями и синдромом ПЭП типа 3а свидетельствует о наличии риска развития аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии и требует применения дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования. Обнаружение АКН у больных СД1, аутоиммунными тиреопатиями и синдромом ПЭП типа 3а свидетельствует о риске развития аутоиммунного гипогонадизма либо болезни Аддисона и говорит о необходимости оценки уровня гормонов коры надпочечников. Обнаружение АЭА у этой категории больных говорит о высоком риске наличия субклинической целиакии и требует проведения уточняющих исследований (копрограмма, биопсия тонкой кишки), несмотря на наличие симптомов заболевания.

Отсутствие всех вышеперечисленных аутоантител позволяет исключить риск развития наиболее часто встречающихся синдромов ПЭП. Этот серологический скрининг в детском возрасте должен проводиться с периодичностью 1 раз в год, во взрослом — в дебюте основного заболевания, а в дальнейшем — 1 раз в 5 лет.

Вопросы для самоконтроля:

1. Что такое "неполный" синдром ПЭП?
2. Какой основной метод используется для определения риска развития сочетанной аутоиммунной патологии?
3. Можно ли использовать определение антител к островковым клеткам поджелудочной железы для определения риска развития СД1 в популяции?
4. Стоит ли ориентироваться на клинические признаки поражения ЖКТ у больных СД1 при оценке необходимости серологического скрининга на целиакию?
5. Какова вероятность развития сочетанной аутоиммунной патологии у пациентов с СД1, аутоиммунными тиреопатиями?
6. Как изменяется прогностическая ценность выявления спектра аутоантител (АОЛ, АТП, АПКЖ, АЭА, АКН) в группе больных с уже развившимся аутоиммунным заболеванием по сравнению с их прогностической ценностью при популяционном исследовании?

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Тихомирова Т. А.* Спектр аутоантител при аутоиммунных эндокринопатиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006.
2. *Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R.* // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P.327—364.
3. *Ergun-Longmire B., Kukreja A., Maclaren N.* // Pediatric Endocrinology / Ed. Maria New. http://www.endotext.org/index.htm
4. *Humbel R. L.* // Rev. Acomen. — 1999. — Vol. 5. — P. 271—275.
5. *Kordonouri O., Deiss D., Danne T.* // Diabet. Med. — 2002. — Vol. 19. —P. 518—521.
6. *Kumar V., Rajadhyaksha M., Wortsman J.* // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2001. — Vol. 8. — P. 678—685.
7. *Leslie D., Lipsky P., Notkins A. L.* // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 108. — P. 1417—1422.
8. *Maclaren N. K., Riley W. J.* // Diabetes Care. — 1985. — Vol. 8, N 1. — P. 34—38.
9. *Neufeld M., Blizzard R. M.* // Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders / Eds. A. Pinchera et al. — New York; 1980. — P. 357—365.
10. *Vitoria J. C., Castano L., Itxaso R., Bilbao J.* // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1998. — Vol. 27, N 1. — P. 47—52.

Поступила 11.04.07

Уважаемые читатели!

С 1 сентября начинается подписка на первое полугодие 2008 г.
Индекс нашего журнала для индивидуальных подписчиков — 71442,
для предприятий и организаций — 71443
в Каталоге Агентства " Роспечать".