

Распространенность вновь выявленных аутоиммунных заболеваний среди пациентов с болезнью Грейвса в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома взрослых

Е.А. Трошина¹, А.А. Ларина^{1,2}, М.С. Шеремета¹, Н.М. Малышева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия;

²ООО «Медилюкс-ТМ», Москва, Россия

Резюме

Болезнь Грейвса (БГ) является часто встречающимся заболеванием в составе аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) взрослых и среди аутоиммунных расстройств щитовидной железы обычно предшествует началу синдрома.

Цель. Оценить распространенность латентных форм АПС 2, 3-го типов у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием – БГ в славянской популяции путем определения частоты встречаемости антител к другим органам-мишеням, компонентам АПС.

Материалы и методы. В ходе исследования по типу «случай–контроль» исследованы образцы крови 94 пациентов с БГ, 116 пациентов с АПС 2–4-го типов, 80 здоровых добровольцев из группы контроля на предмет наличия иммунологических маркеров – антител (Ат) к 21-гидроксилазе (21-ОН), IAA, ICA, GAD, IA2, ZnT8, AGA, Anti-tTG, PCA, IF, ревматоидному фактору (RF), антиовариальных антител (АОА) у женщин, исследование уровня кортизола крови (утро), уровня глюкозы плазмы крови натощак.

Результаты. Манифестация хронической надпочечниковой недостаточности и сахарного диабета 1-го типа (СД 1) у пациентов с БГ не выявлена. Ат к 21-ОН в группе пациентов с БГ и в группе контроля не обнаружены. В группе пациентов с АПС 3-го типа частота встречаемости Ат к 21-ОН составляет 4,2% ($p=0,07$), у пациентов с АПС 2, 4-го типов – 91,6% ($p<0,001$). Антитела к СД 1 (IAA, ICA, GAD, IA2, ZnT8) у пациентов с БГ выявлены в 20,2% случаев, что достоверно выше, чем в группе контроля, – 8,75% случаев ($p<0,05$); отношение шансов (ОШ) 2,64; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–6,66, что не отличается от показателей в группе пациентов с АПС взрослых без СД 1 – 30,2% случаев ($p=0,18$). Частота встречаемости Ат к пернициозной анемии и аутоиммунному гастриту (РСА) у пациентов с БГ составляет 31,9%. Уровень Ат к РСА при БГ ниже, чем в группе пациентов с АПС взрослых, – 48,3% ($p=0,01$); ОШ 1,99; 95% ДИ 1,18–3,51, однако достоверно выше, чем в группе контроля, – 12,5% случаев ($p<0,01$); ОШ 3,28; 95% ДИ 1,49–7,24. Достоверных различий в частоте встречаемости антител к IF и RF в группах не выявлено. АГА (иммуноглобулин А + иммуноглобулин G) и Anti-tTG (иммуноглобулин А + иммуноглобулин G) у пациентов с БГ выявлены в 28,7% случаев, у пациентов с АПС взрослых – в 36,2% случаев ($p=0,3$), в группе контроля – в 10% случаев ($p<0,01$); ОШ 3,63; 95% ДИ 1,54–8,54. У пациентов с БГ с положительным титром антител к ранее не диагностированным аутоиммунным заболеваниям наследственностьотягощена в 57,5% случаев ($p=0,05$); ОШ 2,18; 95% ДИ 1,03–4,63.

Заключение. Пациенты с БГ находятся в группе высокого риска развития АПС 3-го типа, в особенности имеющие отягощенную наследственность по аутоиммунным заболеваниям. Целесообразно регулярное проведение иммунологического скрининга на предмет новых ранее не диагностированных аутоиммунных заболеваний у пациентов из групп риска.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, болезнь Аддисона, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные полигланулярные синдромы, антитела к 21-гидроксилазе.

Для цитирования: Трошина Е.А., Ларина А.А., Шеремета М.С., Малышева Н.М. Распространенность вновь выявленных аутоиммунных заболеваний среди пациентов с болезнью Грейвса в рамках аутоиммунного полигланулярного синдрома взрослых. Терапевтический архив. 2020; 92 (10): 9–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000737

The prevalence of newly diagnosed autoimmune diseases among patients with Graves' disease and autoimmune polyglandular syndrome of adults

Е.А. Troshina¹, А.А. Larina^{1,2}, М.С. Sheremeta¹, Н.М. Malisheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Medilux-TM, Moscow, Russia

Graves's disease is a common part of Autoimmune polyglandular syndrome (APS) and among thyroid autoimmune disorders is usually preceded the onset of the syndrome.

Aim. The aim of this study was to determine the frequency of occurrence of APS type 2, 3 among patients with Graves' disease.

Materials and methods. Sera of 94 patients with Graves's disease, 116 patients with APS 2–4 types and 80 healthy subjects were screened for 21-OH Ab, insulin-Ab (IAA), Islet Cell-Ab (ICA), glutamic acid decarboxylase-Ab (GADA), protein tyrosine phosphatase-Ab (IA2), Zinc Transporter 8-Ab (ZnT8), Anti-gliadin-Ab (IgA+IgG) (AGA), Anti-transglutaminase-Ab (IgA+IgG) (Anti-tTG), Anti-parietal cell-Ab (APCA), Intrinsic Factor-Ab (IF), Rheumatoid factor (RF), Anti Ovarian Antibodies (AOA). Serum cortisol, fasting plasma glucose levels were measured.

Results. The presence of Addison's disease and the onset of Type 1 DM was not determined among Graves' disease patients. None of the patients with Graves' disease and in the healthy control group had 21-OH-antibodies detected. The frequency of 21-OH-Ab was 4.2% in APS type 3 ($p=0.07$) and 91.6% in APS type 2, 4 ($p<0.001$). The prevalence of diabetes-associated autoantibodies was 20.2% among Graves's disease patients against 8.75% in healthy subjects control group ($p<0.05$); OR 2.64; 95% CI 1.05–6.66 and 30.2% in APS of adults (DM 1 negative group) ($p=0.18$). The prevalence of APCA-markers of autoimmune gastritis – was 31.9% in Graves's disease, 48.3% in APS 2–4 types ($p=0.01$); OR 1.99; 95% CI 1.18–3.51, and 12.5% in control group ($p<0.01$); OR 3.28; 95% CI 1.49–7.24. There were no significant differences in the frequency of occurrence of IF-Ab and RF-Ab in the groups. The frequency of AGA and ATA was 28.7% in Graves' disease, 36.2% in APS types 2–4 ($p=0.3$), 10% – in the control group ($p<0.01$); OR 3.63; 95% CI 1.54–8.54. Graves' disease patients with risk of developing APS type 3 (positive diabetes-associated and other autoantibodies) had relatives with autoimmune diseases in 57.5% of cases ($p=0.05$); OR 2.18; 95% CI 1.03–4.63.

Conclusion. Graves' disease patients are at high risk for future development of APS 3 type, especially those with inheritance for autoimmune diseases. Screening for the immunological markers, pathognomonic for coexisting autoimmune diseases in such patients with Graves' disease, as well as in patients with APS type 3, should be done regularly.

Keywords: Graves' disease, Addison's disease, diabetes mellitus type 1, autoimmune polyglandular syndromes, 21-OH-antibodies.

For citation: Troshina E.A., Larina A.A., Sheremeta M.S., Malisheva N.M. The prevalence of newly diagnosed autoimmune diseases among patients with Graves' disease and autoimmune polyglandular syndrome of adults. Therapeutic Archive. 2020; 92 (10): 9–14. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000737

АЗШЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы
АОА – антиовариальные антитела
АПС – аутоиммунные полиглангулярные синдромы
БГ – болезнь Грейвса
ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов
РФ – ревматоидный фактор
СД – сахарный диабет
ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность
AIRE – аутоиммунный регулятор

AGA – антитела к глиадину
Anti-tTG – антитела к тканевой транслугтаминазе
IAA – антитела к инсулину
IA2 – антитела к тирозинфосфатазе
ICA – антитела к β-клеткам поджелудочной железы
IF – антитела к внутреннему фактору Касла
GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе
PCA – антитела к париетальным клеткам желудка
ZnT8 – антитела к транспортеру цинка 8
21-ОН – 21-гидроксилаза

Введение

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, характеризующихся функциональным нарушением множественных эндокринных желез, а также неэндокринных органов вследствие потери иммунной толерантности [1, 2].

АПС подразделяют на два основных подтипа – ювенильный АПС 1-го типа и АПС взрослых 2, 3, 4-го типов, которые различаются по возрасту проявления, характерным паттернам сочетаний заболеваний и различным типам наследования [2].

АПС взрослых характеризуется полигенным аутосомно-доминантным типом наследования, вследствие чего часто страдают члены семьи данных пациентов, в отличие от ювенильного АПС 1-го типа, являющегося моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванным мутацией в гене *AIRE* [3].

Распространенность АПС взрослых в популяции составляет в среднем 1:20 000, манифестация заболевания приходится на третью-четвертую декаду жизни с преобладанием женского пола по отношению к мужскому 3–4:1 [2].

Наиболее часто встречающейся комбинацией среди АПС взрослых является сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1-го типа (СД 1) – АПС 3-го типа [4, 5].

Болезнь Грейвса (БГ), являясь как самостоятельным заболеванием, так и компонентом АПС взрослых, поражает примерно 1–1,5% населения в целом и потенциально может быть дебютным заболеванием в развитии АПС взрослых [6, 7].

В настоящее время в отечественной практике уделяется недостаточно внимания диагностике рисков развития компонентов АПС взрослых у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием – БГ и у пациентов с АПС 3-го типа при сочетании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с эндокринными и неэндокринными аутоиммунными забо-

леваниями – СД 1, витилиго, алопецией, целиакией, аутоиммунным атрофическим гастритом, системной красной волчанкой и пр.

Цель исследования – оценить распространенность латентных форм АПС 2, 3-го типов у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием – БГ в славянской популяции путем проведения иммунологического обследования, сформировать группы риска развития АПС у данных пациентов с целью их дальнейшего наблюдения в клинической практике, а также определения целесообразности введения скрининг-обследования всех пациентов с БГ на наличие маркеров других аутоиммунных заболеваний – компонентов АПС.

Задача – определить частоту встречаемости аутоиммунных антител (Ат) к органам-мишеням, компонентам АПС 2, 3-го типов, у пациентов с БГ по сравнению с пациентами с манифестировавшими формами АПС взрослых и пациентами из группы контроля.

Материалы и методы

Проведено исследование по типу «случай–контроль». В ходе работы обследованы 94 пациента с БГ, 116 пациентов с АПС 2–4-го типов (АПС 2, 4-го типов – 45 пациентов, АПС 3-го типа – 71 пациент), среди них пациенты с СД 1 – 53 человека, без ранее диагностированного СД 1 – 63 пациента, 80 здоровых добровольцев из группы контроля. В группу пациентов с БГ включены пациенты без известных ранее манифестировавших аутоиммунных патологий, кроме диффузного токсического зоба, в возрасте 18–64 лет, из них женщины – 75,8%, мужчины – 24,2%.

В группу АПС 2–4-го типов вошли пациенты-славяне, имевшие различные комбинации эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, в возрасте 18–78 лет, из них женщины – 76,2%, мужчины – 23,8%.

В группу контроля включены здоровые пациенты-славяне без известных ранее аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного генеза в возрасте от 21 года до 58 лет, из них женщины – 81,2%, мужчины – 18,9%.

Всем пациентам проведено иммунологическое исследование методом иммуноферментного анализа на предмет наличия антител – аутоиммунных маркеров потенциальных заболеваний – компонентов АПС – антител к 21-гидроксилазе

Сведения об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. дир. Института клинической эндокринологии, рук. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

Шеремета Марина Сергеевна – к.м.н., зав. отд.-нием радионуклидной терапии отд. радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0003-3785-0335

Мальшева Наталья Михайловна – к.б.н., вед. науч. сотр. отд.-ния клин.-диагност. лаб. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-7321-9052

Контактная информация:

Ларина Анна Александровна – внештат. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», врач-эндокринолог ООО «Медилюкс-ТМ». Тел.: +7(964)595-12-01; e-mail: doc.Larina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0622-2141

Частота встречаемости вновь выявленных антител к органам-мишеням – компонентам АПС

	БГ (n=94)		АПС 2–4-го типов (n=116)		Контроль (n=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего:	51	54,2	65	56	20	25
Ат к СД 1	19	20,2	19 (АПС без СД 1)	30,2	7	8,75
Из них:						
2 Ат и более	3	15,8	4	21,05	–	–
IAA	6	27,3	4	17,4	1	14,3
ICA	4	18,1	7	30,4	1	14,3
IA2	6	27,3	4	17,4	1	14,3
GAD	6	27,3	7	30,4	4	57,1
ZnT8	–	–	1	4,4	–	–
Ат к 21-ОН	–	–	3 (АПС 3)	4,2	–	–
PCA	30	31,9	56	48,3	10	12,5
IF	5	5,4	5	4,3	1	1,25
AGA/Anti-tTG	27	28,7	42	36,2	8	10
Ат к РФ	3	3,1	3	2,6	2	2,5
АОА	–	–	–	–	–	–

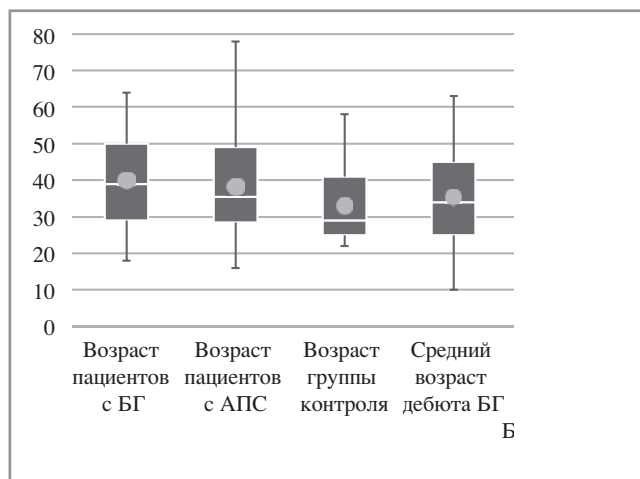


Рис. 1. Возраст обследуемых пациентов и возраст дебюта БГ при изолированной форме заболевания и в рамках АПС.

(21-ОН), инсулину (IAA), антител к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA2), транспортеру цинка 8 (ZnT8), антител к глиадину (иммуноглобулин А + иммуноглобулин G) – AGA, тканевой трансглутаминазе (иммуноглобулин А + иммуноглобулин G) – Anti-tTG, антител к париетальным клеткам желудка (PCA), внутреннему фактору Касла (IF), ревматоидному фактору (РФ), антиовариальных антител (АОА) у женщин, исследование остаточной функции органов-мишеней.

Статистический анализ результатов проводился с помощью компьютерных программ Statistica 10 с использованием точного двустороннего критерия Фишера для оценки достоверности различий частоты встречаемости антител (p). Достоверными считались различия, для которых $p < 0,05$. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной отношения шансов (ОШ). Дополнительно в каждом случае оценивалась статистическая значимость ОШ исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ). Прямая ассоциация признака с развитием заболевания

устанавливалась при значении ОШ и 95% ДИ более 1, обратная ассоциация признака с заболеванием – при ОШ и 95% ДИ менее 1.

Результаты

Болезнь Грейвса в структуре заболеваемости обследованных пациентов из группы АПС взрослых представлена в 25% ($n=29$) случаев. АПС взрослых манифестировал с изолированного развития БГ в 10,4% всех случаев развития синдрома, а среди пациентов с диффузным токсическим зобом в составе АПС этот показатель составлял 41,4% случаев ($p < 0,001$); ОШ 6,12 [2,37–15,82].

Средний возраст пациентов с изолированной формой БГ составляет 39 лет [29; 50], манифестация заболевания в среднем приходится на возраст 34 года [25; 45]. Медиана среднего возраста пациентов из группы АПС – 35,5 года [28,5; 49], при этом манифестация БГ у пациентов с АПС взрослых приходится на возраст 28 лет [25; 41]. Средний возраст обследованных в группе контроля составляет 29 лет [25; 41]; рис. 1.

Эндокринная офтальмопатия у пациентов с изолированной формой БГ присутствовала в 29,8% случаев, у пациентов с БГ в составе АПС – в 20,7% случаев ($p=0,64$).

По результатам проведенного иммунологического исследования распространенность вновь выявленных антител – маркеров аутоиммунных заболеваний – компонентов АПС – в группе пациентов с БГ в общем составляет 54,2% всех обследованных, из них в 42,5% случаев одновременно выявлены маркеры двух и более аутоиммунных заболеваний. В группе пациентов с ранее манифестировавшим АПС взрослых новые потенциальные компоненты синдрома выявлены у 56% пациентов, из них маркеры двух и более заболеваний определялись в 30,7% случаев ($p=0,88$). Данные показатели достоверно выше таковых в группе контроля, где вновь выявленные антитела определялись в 25% случаев ($p < 0,001$); ОШ 3,56; 95% ДИ 1,86–6,81 ($p < 0,001$); ОШ 3,82; 95% ДИ 2,05–7,14 для БГ и АПС взрослых соответственно (см. таблицу).

Повышенный титр антител к 21-ОН среди пациентов с БГ и в группе контроля не обнаружен ни в одном случае. Ча-

стота встречаемости антител к 21-ОН при АПС 3-го типа составляла 4,2% ($p=0,07$), у пациентов с АПС 2 и 4-го типов антитела к 21-ОН выявлены в 91,6% случаев ($p<0,001$).

По данным обследования, клиническая манифестация первичной хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) среди пациентов с БГ, у пациентов с АПС 3-го типа, в том числе с положительным титром антител, и в группе контроля не диагностирована. Уровень кортизола крови в утренние часы у этих групп пациентов находился в пределах референсных значений. В 3,2% случаев в группе пациентов с БГ отмечалось однократное повышение уровня кортизола крови, при проведении ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона данных за гиперкортицизм не выявлено.

Частота встречаемости аутоиммунных маркеров СД 1 (АА, ICA, IA2, GAD, ZnT8) в группе пациентов с БГ составляет 20,2%, что достоверно выше, чем в группе контроля, – 8,75% случаев ($p<0,05$); ОШ 2,64; 95% ДИ 1,05–6,66, и не отличается от частоты встречаемости вновь выявленных антител в группе пациентов с АПС взрослых без СД 1 – 30,2% случаев ($p=0,18$). Сочетание двух видов антител у одного пациента в группе с БГ выявлено в 15,8% случаев, в группе АПС взрослых без СД 1 – в 21,05% случаев ($p=0,7$).

В группе пациентов с БГ и АПС взрослых без СД 1 не выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости антител к СД 1: IAA – 27,3 и 17,4% соответственно ($p=0,49$), ICA – 18,1 и 30,4% соответственно ($p=0,49$), IA2 – 27,3 и 17,4% соответственно ($p=0,49$), GAD – 27,5 и 30,4% соответственно ($p=1,0$), ZnT8 – 0 и 4,4% соответственно ($p=1,0$).

Клиническая манифестация СД 1/LADA среди пациентов с БГ не установлена: уровень глюкозы плазмы натощак, уровень гликированного гемоглобина в пределах референсных значений. Однократное повышение уровня глюкозы плазмы натощак среди пациентов с БГ выявлено у 1,06% (одного) пациента. По данным орального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы выявлено нарушение гликемии натощак, уровень аутоантител к СД 1 отрицательный, что на фоне наличия избыточной массы тела и возраста 60 лет может свидетельствовать о риске развития СД 2 у данного пациента.

Частота встречаемости РСА и IF – маркеров развития хронического атрофического аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии – у пациентов с изолированной БГ составляет 31,9 и 5,4% соответственно. IF у всех пациентов встречались в сочетании с РСА в 5,4% случаев. Распространенность вновь выявленных РСА в группе пациентов с АПС взрослых выше и составляет 48,3% ($p=0,01$); ОШ 1,99; 95% ДИ 1,18–3,51, IF – 4,3% ($p=0,74$). Сочетание двух видов антител выявлено также в 4,3% случаев. В группе контроля РСА обнаружены в 12,5% случаев ($p<0,01$; ОШ 3,28; 95% ДИ 1,49–7,24 для БГ и $p<0,001$; ОШ 6,53; 95% ДИ 3,07–13,9 для АПС взрослых соответственно). IF в группе контроля выявлены в 1,25% случаев, статистически достоверных различий в данных результатах не выявлено ни в одной из трех обследуемых групп (для группы АПС взрослых $p=0,4$; для группы пациентов с БГ $p=0,21$).

Среди пациентов с БГ с положительным титром к РСА/РСА+IF железodefицитная анемия выявлена в 54,2% случаев, В₁₂-дефицитная анемия – в 8,3% случаев; среди пациентов с АПС взрослых – в 53,8% ($p=0,72$) и 5,4% ($p=0,2$) случаев соответственно.

Эзофагогастроуденоскопия с целью подтверждения хронического атрофического аутоиммунного гастрита в рамках исследования пациентам с повышенным титром РСА/РСА+IF не проводилась.

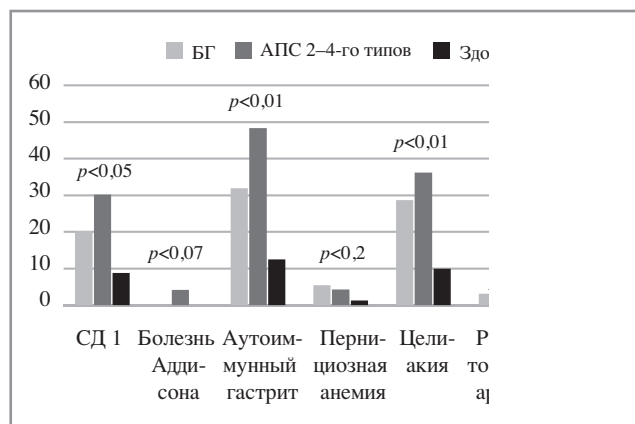


Рис. 2. Риски развития новых аутоиммунных заболеваний у пациентов с БГ.

AGA и Anti-tTG – маркеры целиакии – у пациентов с БГ выявлены в 28,7% случаев, сочетание двух видов антител у одного пациента не зафиксировано. У пациентов с АПС взрослых AGA и Anti-tTG определяются в 36,2% случаев ($p=0,3$), из них в 14,3% выявлено сочетание двух видов антител у одного пациента ($p=0,16$). В группе контроля AGA положительными в 10% случаев, что достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с БГ ($p<0,01$); ОШ 3,63; 95% ДИ 1,54–8,54 и группой пациентов с АПС взрослых ($p<0,001$); ОШ 5,11; 95% ДИ 2,24–11,63. Anti-tTG в группе контроля не обнаружены.

Антитела к ревматоидному фактору (РФ) – маркеры ревматоидного артрита – в группе пациентов с болезнью Грейвса выявлены в 3,1% случаев, в группе пациентов с АПС взрослых – в 2,6% случаев, в группе контроля – в 2,5% ($p=1$).

Наличие АОА не выявлено ни в одной из групп пациентов (женщины из группы с БГ, АПС взрослых, группы контроля).

Наследственность по аутоиммунным заболеваниям эндокринной и неэндокринной природы у пациентов с манифестировавшим АПС взрослых отягощена в 56% случаев (из них в 16,9% случаев – ядерные семьи по наличию АПС 2, 3-го типов), что достоверно выше, чем в группе контроля, в которой наследственность отягощена в 5% случаев ($p<0,001$); ОШ 8,92; 95% ДИ 3,26–24,4.

Наследственность по аутоиммунным эндокринным и неэндокринным заболеваниям у пациентов с изолированной формой БГ отягощена в 38,3% случаев (из них 6,4% имеют родственников с АПС 2, 3-го типов), что также достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,001$); ОШ 4,34 95%, ДИ 1,56–12,1, однако ниже, чем в группе АПС взрослых ($p=0,01$); ОШ 2,05; 95% ДИ 1,18–3,57. Однако при наличии у пациентов с БГ рисков АПС 3-го типа – положительного титра антител к ранее не диагностированным аутоиммунным заболеваниям – доля отягощенной наследственности увеличивается до 57,5%, что достоверно выше общих показателей у пациентов в данной группе ($p=0,05$); ОШ 2,18; 95% ДИ 1,03–4,63 и не отличается от данных в группе АПС взрослых ($p=1,0$).

Резюме основного результата исследования. В данном исследовании рассчитана частота встречаемости вновь выявленных антител – маркеров эндокринных и неэндокринных аутоиммунных заболеваний у пациентов с БГ в славянской популяции, сформированы группы риска развития АПС взрослых.

Обсуждение

Одновременное развитие двух и более аутоиммунных заболеваний в рамках АПС взрослых происходит редко. Чаще АПС у взрослых вначале представляет собой изолированное эндокринное аутоиммунное заболевание. Клинические признаки компонентов АПС имеют тенденцию развиваться в определенной последовательности: СД 1 развивается в целом до аутоиммунного заболевания надпочечников, тогда как аутоиммунные заболевания щитовидной железы развиваются до, одновременно или после манифестации ХНН. Хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото чаще диагностируется одновременно или после манифестации ХНН, БГ чаще предшествует развитию болезни Аддисона [4, 8].

По данным M. Dittmar и соавт., БГ в качестве дебютного заболевания при АПС 2-го типа занимает второе место по частоте встречаемости (19,2% случаев) после СД 1 (48,3%), хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото и болезнь Аддисона встречаются еще реже (17,2 и 14,6% соответственно) [7].

По результатам проведенного исследования, БГ является дебютным заболеванием среди всех обследованных пациентов с АПС взрослых лишь в 10,4% случаев, однако при наличии БГ в составе синдрома этот показатель увеличивается до 41,4%.

На основании данных о вновь выявленных антителах – маркерах аутоиммунных заболеваний – можно судить, что риски развития АПС у пациентов с БГ сопоставимы с рисками развития новых компонентов синдрома среди пациентов с АПС и значимо выше таковых у здоровых пациентов из группы контроля (рис. 2).

Манифестация новых ранее не выявленных эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунной природы среди пациентов с БГ в ходе исследования не выявлена. Однако частота встречаемости потенциальных форм эндокринных и неэндокринных аутоиммунных заболеваний – СД 1 и целиакии – у пациентов с БГ не отличается от показателей у пациентов с АПС взрослых и достоверно превышает частоту встречаемости новых аутоиммунных заболеваний по сравнению с группой контроля.

Риски развития первичной ХНН и в дальнейшем при ее манифестации – развития АПС 2-го типа выше в группе АПС 3-го типа и не выявлены в группах БГ и группе контроля, однако данные различия недостоверны, возможно, в силу небольшой выборки пациентов.

Риски развития хронического атрофического аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии у пациентов с БГ ниже по сравнению с таковыми у пациентов с АПС 2–4-го типов, однако значимо выше, чем в группе контроля.

АОА не выявлены ни в одной из обследованных групп, однако преждевременное истощение яичников диагностировано у женщин с АПС взрослых в 8% случаев, вследствие чего можно предполагать не только аутоиммунную природу нарушений, но и влияние коморбидной патологии на гипоталамо-гипофизарно-овариальную систему у пациентов с АПС.

Эндокринные и неэндокринные заболевания аутоиммунного генеза являются полиэтиологическими заболеваниями, на развитие которых оказывает влияние комбинация генетических факторов, эндогенных гормональных показателей и факторов внешней среды (экологическая обстановка, инфекции, стресс и вредные привычки). При этом семейный анамнез играет значительную роль в формировании аутоиммунных заболеваний – компонентов АПС взрослых [9].

В ряде крупных исследований подтверждено увеличение рисков развития аутоиммунных заболеваний щитовидной

железы (АЗЩЖ) у пациентов с отягощенным семейным анамнезом. Так, риск развития БГ увеличился в 7 раз при наличии в семье родственников первой степени родства с АЗЩЖ, а риск развития аутоиммунного тиреоидита увеличился у детей пациентов с АЗЩЖ в 32 и 21 раз у девочек и мальчиков соответственно [9].

Шведскими учеными проанализированы масштабные данные за 20 лет наблюдений за пациентами с БГ и их потомками. Относительные риски развития аутоиммунных заболеваний в семье значительно возросли при обнаружении заболевания у двух и более потомков обследованных пациентов с БГ (стандартизированное отношение заболеваемости – от 5,04 при наличии аутоиммунного заболевания у одного ребенка до 310 при наличии заболевания у двух и более сиблингов). БГ ассоциирована с развитием порядка 19 эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, включая болезнь Аддисона, СД 1, аутоиммунный тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию, миастению Грависа, полимиозит/дерматомиозит, дискоидную красную волчанку, склеродермию и др. [10].

В другом опубликованном шведскими учеными исследовании конкордантные семейные риски в отношении СД 1 выше в мультиплексных семьях, где выявлены два и более пробанда с аутоиммунными заболеваниями (SIRs – от 8,23 для потомков одного пациента с СД 1 до 39,22 в семьях с несколькими заболевшими). При этом СД 1 у потомков обследованных пациентов ассоциирован с 13 аутоиммунными заболеваниями у родителей, в том числе с болезнью Аддисона, целиакией, БГ, аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, пернициозной анемией, первичным билиарным циррозом, ревматоидным артритом и др. [11].

В текущем исследовании также подтверждено, что наследственность, отягощенная по аутоиммунным эндокринным и неэндокринным заболеваниям, является дополнительным фактором риска развития АПС у пациентов с БГ.

В группе пациентов с БГ в общем показатели отягощенной наследственности несколько ниже, чем в группе пациентов с манифестировавшим АПС взрослых. Однако процент пациентов с БГ, имевших родственников первой линии родства с аутоиммунными заболеваниями, достоверно увеличился при наличии у них вновь выявленных маркеров аутоиммунных заболеваний.

Высокая распространенность аутоиммунных заболеваний среди родственников пациентов с АПС, а также среди пациентов с БГ в сочетании с латентными формами еще не манифестировавших аутоиммунных заболеваний демонстрирует важность учета семейного анамнеза в прогнозировании развития эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунной природы, определения тактики ведения пациентов, а также учета формирования ядерных семей по АПС взрослых.

Ограничения исследования. Некоторым пациентам не удалось провести исследование антител в связи с различными причинами (отсутствие образцов крови, информированных согласий).

Заключение

На основании данных иммунологического исследования сформированы группы риска по развитию манифестных форм АПС взрослых: пациенты с одним аутоиммунным заболеванием (изолированная БГ) в сочетании с отягощенной наследственностью по аутоиммунным заболеваниям, в особенности при наличии родственников с АПС 2–4-го типов (риск возникновения ядерных семей по АПС), пациенты с

латентными формами АПС, в особенности родственники пациентов из ядерных по АПС семей. Подтверждена целесообразность проведения регулярного скрининга (иммунологического обследования) на наличие новых аутоиммунных заболеваний – СД 1, пернициозной анемии, целиакии у этих групп пациентов. Также данный скрининг должен проводиться всем пациентам с уже манифестировавшими формами АПС взрослых на наличие новых компонентов синдрома.

Раннее выявление специфических аутоантител и латентной органоспецифической дисфункции призвано предупредить врачей о необходимости принять соответствующие

меры для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний при манифестации новых компонентов АПС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Трошина Е.А. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Dedov II, Troshina EA. Autoimmune polyglandular syndromes in adults. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (In Russ.)].
2. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;22:378(12):1132-41. doi: 10.1056/NEJMra1713301
3. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients.* 2018;10(7):814. doi: 10.3390/nu10070814
4. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):91-8. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9
5. Ruggeri RM, Giuffrida G, Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(3):305-22. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2
6. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2594-605. doi: 10.1056/NEJMc0801880
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2003;88(7):2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845
8. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews.* 2002;23(3):327-64. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466
9. Dittmar M, Libich C, Brenzel T, Kahaly GJ. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res.* 2011;43(3):200-4. doi: 10.1055/s-0031-1271619
10. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J307-13. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.019
11. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia.* 2009;52:1820-28. doi: 10.1007/s00125-009-1427-3

Поступила 05.05.2020