

ВАРИАНТ ТЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА ВТОРОГО ТИПА

Атаманов В. М.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, 614000, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия

Для корреспонденции: Атаманов Вадим Михайлович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», e-mail: atamanov_vm@list.ru

For correspondence: Vadim M. Atamanov, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, e-mail: atamanov_vm@list.ru

Information about author:

Atamanov V. M., <http://orcid.org/0000-0003-3912-3895>

РЕЗЮМЕ

Полигландулярные синдромы во внутренней медицине характеризуются сочетанием поражений эндокринных и не эндокринных тканей. Аутоиммунный полигландулярный синдром второго типа (АПГС-2) проявляется сочетанием первичного гипокортицизма – надпочечниковой недостаточности, аутоиммунным поражением щитовидной железы – болезнью Грейвса или гипотиреозом как исходом аутоиммунного тиреоидита. Эта патология – наиболее частый вариант полигландулярных эндокринопатий. Для постановки диагноза АПГС на современном уровне необходимо обнаружение такого специфического серологического маркера, как антитела к 21-гидроксилазе в крови больных. Автор наблюдал пациентку 57 лет с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа, проявляющимся гипотиреозом и гипокортицизмом. В анамнезе резекция щитовидной железы по поводу узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита 20 лет назад с последующим формированием синдрома гипотиреоза, а через 6 лет и развитие гипокортицизма. При поступлении жалобы на головокружение при вертикализации, выраженную общую слабость. Подобное ухудшение состояния в течение месяца, когда появилось першение в горле, явления ринита. На фоне лечения эргофероном острого респираторного заболевания и обострения бронхита у пациентки манифестирует аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА). В последующие 5 лет больная 3 раза поступала в гематологическое отделение, но необходимость поступления в эндокринологическое не возникала. На фоне течения АИГА не описано поражения других тканей (гормональных или негормональных), что, вероятно, связано с уникальностью антигенной структуры мембраны эритроцита. Подобная структура мембраны, что наблюдается в красной кровяной клетке, не встречается в мембранах других тканей. Автор полагает, что эта анемия является самостоятельной нозологической формой, а не ещё одним компонентом АПГС-2. АПГС-2 и АИГА – это два самостоятельных, патогенетически независимых друг от друга заболевания.

Ключевые слова: гипотиреоз, гипокортицизм, гемолиз, дефект иммунной регуляции, полигландулярные поражения, эргоферон, ритуксимаб.

A VARIANT OF THE COURSE OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME OF SECOND TYPE

Atamanov V. M.

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia.

SUMMARY

Polyglandular syndromes in internal medicine are characterized by a combination of lesions of endocrine and non-endocrine tissues. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2) is manifested by a combination of primary hypocorticism – adrenal insufficiency, autoimmune thyroid disease – Graves' disease or hypothyroidism as the outcome of autoimmune thyroiditis. This pathology is the most common variant of polyglandular endocrinopathies. To diagnose APS at the current level, it is necessary to detect such a specific serological marker as antibodies to 21-hydroxylase in blood serum. The author observed a 57-year-old female patient with type 2 autoimmune polyglandular syndrome, manifested by hypothyroidism and hypocorticism. There is a history of thyroid resection for nodular form of chronic autoimmune thyroiditis 20 years ago with the outcome of hypothyroidism, later in 6 years with hypocorticism. She complained about postural vertigo, weakness. The condition deteriorated a month ago when the patient felt sore throat, symptoms of rhinitis. The autoimmune hemolytic anemia (AIHA) developed during the treatment of ARI with ergoferon. Over the past 5 years the patient has been admitted to the hematology department three times, whereas there was no necessity in admitting to the endocrinology department. While treating AIHA no other tissue damage was reported (hormonal or non-hormonal) which is probably related to the unique antigenic structure of the red blood cell membrane. The membrane structure found in red blood cells does not occur in other tissues. The author believes that this form of anemia should be considered as an independent diagnosis, not as a part of APS-2. APS-2 and AIHA are two distinct, pathogenetically independent diseases.

Key words: hypothyroidism, hypercortisolism, hemolysis, defect of immune regulation, polyglandular lesions, ergoferon, rituximab.

Аутоиммунный полигландулярный синдром второго типа (АПГС-2), проявляющийся сочетанием первичного гипокортицизма – надпочечниковой недостаточности (ПНН-1), аутоиммунного тиреоидита и иногда сахарного диабета 1 типа (СД-1). АПГС-2 – наиболее частый вариант сочетанных эндокринопатий. Заболевание, манифестирует в молодом возрасте (16-45 лет), чаще встречается у женщин. АПГС-2 манифестирует симптомами первичной хронической надпочечниковой недостаточности, позже через 5 - 20 лет присоединяются симптомы, аутоиммунного поражения щитовидной железы (с тиреотоксикозом или без) и/или поджелудочной железы, первичный гипогонадизм, лимфоцитарный гипопизит, изолированная недостаточность адренокортикотропного гормона или гонадотропинов. Нередко исследователи находят, что СД-1 предшествует манифестации ПНН. Антитела к островковым клеткам выявляют значительно реже, чем к компонентам ткани щитовидной железы. Заболевание может осложняться поражением не эндокринных тканей (витилиго, аллопеция, пернициозная анемия, герпетоформный ювенильный дерматомиозит, изолированный дефицит IgA, синдром мышечной скованности, полисерозиты, тимомы). При АПГС-2 зафиксирована ассоциация со специфичностью HLA-DR3 с гаплотипом DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 [1; 2].

Важнейшая роль в патогенезе аутоиммунных повреждений отводится дефекту иммунной регуляции, который может привести к потере толерантности к собственным антигенам. Для постановки диагноза АПГС на современном уровне необходимо обнаружение такого специфического се-рологического маркера, как антитела к 21-гидроксилазе в крови больных ПНН [2; 3].

Целью работы является оценка роли появления аутоиммунной гемолитической анемии с тепловыми агглютинидами (АИГА) у больной АПГС-2: это ещё одно проявление АПГС-2, либо это новое сопутствующее заболевание?

Больная Г., 57 лет, находилась на лечении в гематологическом отделении, предъявляла жалобы на головокружение при вертикализации, выраженную общую слабость. Подобное ухудшение состояния в течение месяца, когда появилось першение в горле, явления ринита. Начала принимать эргоферон и через сутки отмечает потемнение мочи, приступообразный кашель. Две недели лечилась по поводу обострения хронического бронхита и хронической нормохромной анемии в пульмонологическом отделении, затем две недели в терапевтическом отделении по поводу гемолитической анемии неуточнённой этиологии. В дальнейшем – перевод в гематологическое отделение.

В анамнезе резекция щитовидной железы по поводу узловой формы хронического аутоиммунного тиреоидита 20 лет назад с последующим формированием синдрома гипотиреоза (медикаментозно компенсированного). Через 6 лет после выявления патологии щитовидной железы у пациентки манифестировала первично-хроническая надпочечниковая недостаточность, купируемая преднизолоном. В дальнейшем выявили хронический холецистит с отключенным желчным пузырём, хронический атрофический проктосигмоидит. Наследственности по патологии системы крови не зафиксировано. У матери больной был несахарный диабет.

Первая госпитализация в гематологическое отделение через 5 лет после последнего нахождения в отделении эндокринологии по поводу АПГС-2. Тогда при госпитализации эндокринологи выявили синдромы мышечной слабости, выраженной потребности в солёной пище, сердцебиения, головокружения, тошноты, потери массы тела. По данным обследования выявлен низкий уровень кортизола – 0,96 мкг/дл (норма 5,0-25,0). Надпочечниковую недостаточность удалось купировать 10 мг преднизолона и 0,1 кортизона сутки. На протяжении последних 15 лет уже получала 100 мкг левотироксина в сутки. На этой заместительной гормональной терапии (преднизолон, гидрокортизон, левотироксин) пациентка достигла компенсации.

При поступлении в отделение гематологии, пациентка отмечает усиление одышки. Кожные покровы, склеры желтушны. На верхних, нижних конечностях многочисленные петехии, выявлена отёчность лица. Костно-мышечная система без особенностей. Подчелюстные, подмышечные лимфоузлы до 1,0 см. Сердце: приглушен 1-й тон сердца, ритм правильный, границы в пределах возрастной нормы, пульс 100 в 1 мин., АД 110/70 мм. рт. ст. Дыхание везикулярное 18 в 1 мин., хрипов нет. Язык чистый. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень +1 см. Стул в норме. Больная отмечает увеличение объёма мочи.

Общий анализ крови (ОАК) при поступлении: эритроциты $1,13 \times 10^{12}$, гемоглобин 46 г/л, цветовой показатель 40, ретикулоциты 14%, тромбоциты 507×10^9 , лейкоциты 37×10^9 , миелоциты 2%, юные 1%, палочковидные 3%, сегментированные 75%, моноциты 8%, СОЭ 42 мм/час.

Общий анализ мочи: желтая, удельный вес 1025., белок – отрицателен, глюкоза – отрицательна, желчные пигменты – положительны, уробилин – (++) , эритроциты 0-1, эпителий плоский 1-2 поле зрения. Проба на гемосидерин отрицательна.

Биохимический анализ крови: общ. белок 54 г/л, альбумины 36 г/л, глюкоза 5,3 ммоль/л,

креатинин 76 мкмоль/л, общий билирубин 86 мкмоль/л, прямой билирубин 11 мкмоль/л, калий 4,1 мкмоль/л, общий холестерин 6,8 (3,9-6,5), аспаратаминотрансфераза (АСТ) 29 ед., аланинаминотрансфераза (АЛТ) 42 ед, ферритин 497 (200-250 мкг/л), фолиевая кислота 3,7 (норма – 3-17 нг/мл), витамин В₁₂- более 1000 (норма 192-982 пг/мл),

Коагулограмма: протромбиновое время 14,4 (11,4-17,1 сек), активированное парциальное тромбопластиновое время 27,9 (24-38 сек), тромбиновое время 16,4 (норма 17-23 сек), фибриноген 3,95 (2-4 г/л). Проба Кумбса: компонент компонента СЗД, IgG – отрицательны. Антитела комбинированные: аллоантитела, аутоантитела.

Гормоны: тиреотропный гормон 0,7 (0,3-4,0 мМЕ/л), кортизол крови 0,95 (5-25 мкг/дл), паратгормон 6,2 (9,5-75 пг/дл)

ЭКГ: синусовая тахикардия 92 в минуту, неспецифические изменения ST-T.

Окулист: Начальная катаракта. Миопия высокой степени. Ангиопатия сетчатой оболочки.

Ультразвуковое исследование: диффузные изменения печени по типу гепатоза. Отключенный желчный пузырь. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Рентгеноскопия ЖКТ: Рефлюкс-эзофагит. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастродуоденит. Фиброгастроскопия: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, атрофический гастродуоденит. Ректосигмоскопия: хронический геморрой 2 ст., хронический атрофический проктосигмоидит.

ОАК при выписке: эритроциты $3,4 \times 10^{12}$, гемоглобин 120 г/л, цветовой показатель 35, ретикулоциты 7,8%, тромбоциты 196×10^9 , лейкоциты $14,2 \times 10^9$, миелоциты 1%, палочкоядерные 16%, сегментоядерные 75%, СОЭ 37 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок 5 г/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, креатинин 79 мкмоль/л, общий билирубин 26 мкмоль/л, прямой билирубин 10,3 мкмоль/л, калий 4,1 мкмоль/л, общий холестерин 6,8 (3,9-6,5), АСТ 26 ед., АЛТ 60 ед.

Проведенная терапия. Переливание эритроцитарной массы В(III) Rh+ по жизненным показаниям без осложнений, преднизолон в/в от 180 мг на физрастворе с последующим снижением дозы гормона, витамин В12, фолиевая кислота, верошпирон, альбумин, омепразол, кардиомагнил, эутирокс, кортеф, аспаркам, амбробене, панклав, кальций-D3-никомед.

Манифестация гемолитической анемии произошла после приема эргоферона. В доступной литературе такого рода осложнение после эргоферона не описано, но учитывая наличие в составе препарата антител к гамма-интерферону, к гистамину, к CD-4, эти факторы могли взаимодей-

ствовать с мембраной эритроцитов и играть роль гаптен в реакции гемолиза. Пять лет назад при госпитализации в эндокринологическое отделение было зафиксировано умеренное повышение билирубина (общий 28,2 ммоль/л, прямой 9,7 ммоль/л), и эргоферон мог явиться дополнительным фактором, активирующим гемолиз. В период госпитализации в гематологическое отделение декомпенсации гипотиреоза и гипокортицизма нами не зафиксировано. Гемолитическая анемия расценена нами как тяжелая. Консилиум врачей рекомендовал увеличение дозы Кортисона, постепенное снижение преднизолона, а при необходимости подключение ритуксимаба. Удалось достигнуть повышения показателей красной крови (эритроциты $3,4 \times 10^{12}$, гемоглобин 122 г/л), общего билирубина до 26,0 ммоль/л, купирован отечно-асцитический синдром, повысилась толерантность к физической нагрузке.

Последующие пять лет наблюдений свидетельствуют, что пациентка три раза поступала с гемолитическими кризами в гематологическое отделение, но необходимости госпитализации в эндокринное отделение не возникало, больная компенсирована стероидными и тиреоидными гормонами в прежних дозах. Новых компонентов АПГС-2 [2; 4], которые описаны в профильной литературе, мы не выявили.

В доступной нам литературе описано множество сочетаний патологии железистой и незелезистой ткани при АПГС-2, но сочетания с аутоиммунной гемолитической анемией нами обнаружено не было [1; 2; 4]. Для АПГС-2 характерно многообразие симптомов, возможно присоединение в течение жизни новых компонентов. Возможно, длительное латентное течение поражения гормональных и негормональных тканей. В основе патологии самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма [4]. Анемические состояния могут развиваться при АПГС-2 в виде гипохромной железодефицитной и гиперхромной, В₁₂-дефицитной анемий, как проявление аутоиммунного гастрита, компонента АПГС-2 [5; 6].

В патогенезе АИГА выработка антигена против собственного неизмененного антигена эритроцитов и эритроидных клеток. Сложным для понимания является начало аутоиммунного процесса, появление антител на мембраны эритроцитов. Вирусы или компоненты лекарственных препаратов могут оседать на мембранах и образовывать новые иммунные комплексы и провоцировать развитие гемолиза. Эритроциты с находящимися на них антителами удаляются из циркуляции макрофагами селезенки, печени. Эти процессы фагоцитоза инициируются рецепторами компонента. Специфичной для диагностики является

прямая проба Кумбса. В современной концепции АИГА предполагается взаимодействие факторов среды и генетики - связь с локусами HLA-B8, BW6. Во время развития АИГА, при процессах гемолиза не описано поражения других тканей (гормональных или негормональных). Вероятно, эта закономерность связана с уникальностью антигенной структуры мембраны эритроцита, не повторяющихся более в других тканях. Комбинация преднизолона и ритуксимаба позволяет стабилизировать гемолиз [7-10].

На протяжении нескольких лет наблюдения за пациенткой мы фиксировали стабильное медикаментозно компенсированное течение гипотиреоза и гипокортицизма в структуре АПГС-2, и более частое развитие гемолитических кризов, как проявление АИГА. Каких-либо взаимно отягощающих обострений, возникающих одновременно, мы не регистрировали. Мы расцениваем АПГС-2 и АИГА как два самостоятельных, патогенетически независимых друг от друга заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Процессы гемолиза, возникшие на фоне вирусной инфекции, после использования эргоферона можно обозначить как аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинидами. И этот процесс является самостоятельным заболеванием, а не ещё одним компонентом аутоиммунного полигlandулярного синдрома 2-го типа.

2. Для течения АИГА не характерно распространение процесса на другие ткани в отличие от АПГС-2.

3. Лекарственный препарат эргоферон, содержащий антитела к гамма-интерферону, гистамину, к CD-4 не рекомендуется использовать для лечения вирусных инфекций на фоне АИГА и, вероятно, других аутоиммунных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ларина А. А., Шаповальянц О. С., Мазурин Н. В., Трошина Е. А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигlandулярного синдрома у взрослых. Клиническая медицина. 2012;(8):64-66.
2. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical and Experimental Immunology. 2004;137(2):225-233. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
3. Смирнова Е. Н., Сарапулова О. Н. Клинический и гормональный статус больных с аутоиммунными полиэндокринопатиями в Перм-

ском крае. Пермский медицинский журнал. 2008;(2):61-63.

4. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Ассоциация развития аутоиммунных полигlandулярных синдромов взрослых с полиморфизмом генов HLA II класса и предрасположенность к развитию хронической надпочечниковой недостаточности в рамках этих синдромов. Тер. архив 2018;90(10):23-29. doi:10.26442/terarkh.201890104.

5. Губергриц Н. Б., Голубова О. А., Люциференко В. К., Фоменко П. Г., Лукашевич Г. М. Синдром Шмидта в практике эндокринолога и гастроэнтеролога. Обзор литературы и клиническое наблюдение сочетания синдрома Шмидта с наследственным панкреатитом. Новости медицины и фармации 2011;390(5):46-49.

6. Гапонова О. Г. Аутоиммунный гастрит: спорные вопросы патогенеза, проблемы диагностики и терапии. Острые и неотложные состояния в практике врача 2009;18(5):18-25.

7. Нуридинова У. Н., Жумбаева А. Аутоиммунные гемолитические анемии: механизмы развития. Теоретическая и клиническая медицина. 2016; 4:117-119.

8. Шурхина Е. С., Цветаева Н. В., Колодей С. В. и др. Плотность и деформируемость эритроцитов больного аутоиммунной гемолитической анемией с антифосфолипидным синдромом в разные периоды течения болезни. Гематология и трансфузиология 2003;48(3):19-22.

9. Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Шурхина Е. С. и др. Новые возможности лечения ритуксимабом резистентных форм аутоиммунной гемолитической анемии. Гематология и трансфузиология. 2009;54(5):8-12.

10. Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Шурхина Е. С., Наумова Е. В., Двирных В., Луговская С. А. Эффективность лечения ритуксимабом Больных АИГА с тепловыми и холодowymi агглютинидами. Гематология и трансфузиология. 2016;1(61):59.

REFERENCES

1. Larina A. A., Shapovalyants O. S., Mazurina N. V., Troshina E. A. Diagnosis and treatment of autoimmune polyglandular syndrome in adults. Clinical medicine. 2012;(8):64-66.
2. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical and Experimental Immunology. 2004;137(2):225-233. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
3. Smirnova E. N., Sarapulova O. N. Clinical and hormonal status of patients with autoimmune polyendocrinopathies in the Perm region. Perm Medical Journal. 2008;(2):61-63.

4. Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Association of the development of autoimmune polyglandular syndromes in adults with HLA class II gene polymorphism and predisposition to the development of chronic adrenal insufficiency within these syndromes. *Ter. archive* 2018;90(10):23-29. doi: 10.26442/terarkh 201890104
5. Gubergrits N. B., Golubova O. A., Lyutsiferenko V. K. et al. Schmidt's syndrome in the practice of an endocrinologist and gastroenterologist. Review of literature and clinical observation of a combination of Schmidt's syndrome with hereditary pancreatitis. *News of medicine and pharmacy*. 2011;390(5):46-49.
6. Gaponova O. G. Autoimmune gastritis: controversial issues of pathogenesis, problems of diagnosis and therapy. *Acute and emergency conditions in medical practice* 2009;18(5):18-25.
7. Nuriddinova U. N., Zhumbaeva A. Autoimmune hemolytic anemia: mechanisms of development. *Theoretical and Clinical Medicine*. 2016;(4):117-119.
8. Shurkhina E. S., Tsvetaeva N. V., Kolodey S. V., et al. Density and deformability of erythrocytes in a patient with autoimmune hemolytic anemia with antiphospholipid syndrome at different periods of the disease. *Hematology and Transfusiology*. 2003;48(3):19-22.
9. Tsvetaeva N.V., Nikulina O.F., Shurkhina E.S. et al. New possibilities for treating resistant forms of autoimmune hemolytic anemia with rituximab. *Hematology and Transfusiology*. 2009;54(5):8-12.
10. Nikulina O. F., Tsvetaeva N. V., Shurkhina E. S. et al. Efficacy of treatment with rituximab in patients with AIHA with heat and cold agglutinins. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(1):59.