



УДК 616.43:612.017

М. Л. Кирилюк, О. І. Погорєлова

## АНАЛІЗ ДВОХ ВИПАДКІВ ПОЄДНОНОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЇ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ПАТОГЕНЕЗ АВТОІМУННИХ ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЙ

Одеський державний медичний університет

Висока питома вага автоімунної патології ендокринних залоз, різноманітність її клінічних проявів викликають постійний інтерес у науковців різних галузей [1; 5]. За даними популяційних досліджень, автоімунний тиреоїдит виявляється у 1 % населення, а ознаки його субклінічних форм можна виявити у 10–15 % населення. У структурі тиреоїдної патології автоімунні захворювання становлять приблизно 46 %, а в Україні за останні 10 років їх частота збільшилася більше ніж у 10 разів [2]. Ріст даної патології пов'язують не тільки з такими екзогенними факторами, як погіршення екологічної ситуації [2; 7], стреси, отруєння промисловими отрутами, але й з ендогенними — генетичними аномаліями та функціональною активністю імунологічного нагляду.

Випадки захворювання на автоімунні захворювання у близьких родичів, значне підвищення показника конкордантності у парах однойцевих близнюків свідчать, що автоімунні ендокринопатії часто мають спадковий характер. Частіше за все розвиток авто-

імунної агресії пов'язують із відповідними гаплотипами головного комплексу гістосумісності (HLA), розташованого в короткому плечі 6-ї пари хромосом. Для цукрового діабету 1-го типу характерними є асоціація з B15, B8, DR3, DR4 [1], для автоімунного тиреоїдиту — DR3, DR4, DR5, DQW7, B8 генами, при цьому виявлено зв'язок між геном і формою захворювання (DR5 обумовлює гіпертрофічну форму хронічного автоімунного тиреоїдиту, а DR3 — атрофічну). Певне значення у розвитку автоімунної патології мають гени, що кодують синтез молекул антигенспецифічного рецептора Т-лімфоцитів і гени імуноглобулінів. Дані про переважання жінок серед хворих на автоімунні захворювання [2; 6] не виключають і можливого впливу генів Х-хромосоми на розвиток автоімунної агресії. Таким чином, наявність певних гаплотипів є сприятливим фактором для автоімунної агресії, але частіше не визначає органі-мішені і відповідно нозологічну форму хвороби та супровідні синдроми.

Патогенез автоімунної патології складний та може торкатися будь-якого з етапів формування імунної відповіді. Порушення толерантності організму до власних антигенів може трапитися з «вини» тих органів і тканин, до яких виникає автоімунна агресія, а саме: при травматизації органа, порушенні проникності клітинних мембран і виході з клітин внутрішніх антигенних структур, при модифікації антигенів під впливом температурних, радіаційних та інших фізичних факторів. У цьому разі презентація змінених або незнайомих раніш антигенів викликає адекватну відповідну реакцію — стимуляцію клітинного та гуморального імунітету [3].

В іншому випадку автоімунна агресія відбувається з «вини» імунної системи. Тут працюють інші механізми розвитку даної патології. Так, недостатність Т-супресорної функції лімфоцитів, поява дефектів імунологічного контролю у тимусі та кістковому мозку і, як наслідок, синтез «заборонених клонів» лімфоцитів й антитіл — у цьому варіанті значну роль відіграє спадкова схильність.



Існує і третій шлях розвитку аутоімунних захворювань — перехресне реагування. Це можливо у випадку перенесеної вірусної або бактеріальної інфекції, коли інфекційний агент має схожі з організмом хазяїна антигени. Відомі клінічні спостереження, коли після перенесеного вірусного паротиту або кори в дітей у короткий термін розвивався цукровий діабет 1-го типу. Виходячи з вищезазначеного, можна стверджувати, що в розвитку аутоімунних ендокринопатій бере участь як клітинний, так і гуморальний імунітет. Очевидним стає те, що аутоімунні захворювання ендокринних залоз є мультифакторіальними за причиною виникнення та полігенними за типом наслідування.

Наводимо два клінічних спостереження поєднаної ендокринної патології з залученням у патологічний процес щитоподібної залози, надниркових залоз та шкіри.

### Випадок 1

В ендокринологічне відділення ОКЛ м. Одеси надійшла пацієнтка Т. К. Я-к, 1954 р. н. (49 років), зі скаргами на задишку в стані спокою, біль у ділянці серця стискаючого характеру з іррадіацією в ліву лопатку, перебої в роботі серця, головний біль, запаморочення, слабкість, набряки ніг.

Анамнез хвороби: починаючи з дитячого віку, хвора відмічає наявність легкої дифузної гіперпігментації шкіри, яка різко посилювалася під час короткотривалої інсоляції, у зв'язку з чим вона постійно уникала відкритого сонця у літній період. У 1998 р. було поставлено діагноз дифузного токсичного зобу (ДТЗ), миготливої аритмії, а у 2001 р. — первинної наднирковозалозної недостатності. У 2002 р. була знову госпіталізована з ознаками тиреотоксикозу та гіпокортицизму. До того, як вона потрапила до стаціонару, отримувала замісну

терапію преднізолоном (7,5 мг на добу), а також мерказоліл (20 мг на добу). Однак пацієнтка самотійно припинила прийом преднізолону без відомого лікаря, що призвело до прогресування ознак наднирковозалозної недостатності.

Анамнез життя: 2 вагітності з нормальним перебігом пологів та народженням здорових дітей. З 46 років аменорея. У 45 років одностороння резекція яєчника з приводу нагноєння кісти. Родинний анамнез: у сестри — зоб. Алергологічний анамнез: непереносимість анальгіну, пеніциліну, предукталу, баралгіну, різких запахів.

Об'єктивно: зріст 176 см, маса 75 кг, шкірні покриви сухі, бронзового кольору з ділянками дифузної депігментації. Периферичні лімфовузли не збільшені. Тремор витягнутих рук помірний. Виражена набряклість нижніх кінцівок. Пульс 96 уд/хв, аритмічний, АТ 90/60 мм рт. ст. Перкуторно над легенями ясний легеневиий звук із помірним укороченням справа нижче кута лопатки. Дихання ослаблене везикулярне. Межі серця розширені при аускультатії. Частота серцевих скорочень 112 уд/хв, дефіцит пульсу — 16. Тони серця приглушені, систолічний шум у точці Боткіна та на верхівці. Живіт збільшений, м'який при пальпації. Асцит. Печінка на 3 см нижче краю реберної дуги, край загострений, безболісний при пальпації. Симптом Пастернацького з обох боків негативний. Локальний статус: щитоподібна залоза збільшена переважно за рахунок лівої частки, рухлива при пальпації.

### Дані лабораторних та інструментальних методів дослідження

Загальний аналіз крові: еритропенія, ретикулоцитоз (0,7%), тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, ШОЕ 20 мм/год, мікроанізоцитоз, гіпохромія еритроцитів. Глюкоза крові натщесерце — 10,5 мМ/л. Калій

сироватки — 3,9 мекв/л, натрій — 138 мекв/л. Печінкові проби, загальний білірубін, кальцій сироватки, сечовина крові, ліпідограма, коагулограма — в межах норми. Глікемічний профіль: 5,4–6,5–5,1–7,0 Мм/л. Імунограма: лейкопенія, зниження відносного вмісту Т-хелперів, підвищення вмісту IgA, IgG та зниження кількості IgM. Загальний аналіз сечі: без істотних змін. ЕКГ: миготлива аритмія з частотою скорочень шлуночків 98–105 уд/хв. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, значне зниження вольтажу зубців, виражені дифузні-метаболичні зміни міокарда. ЕхоКС: дилатація лівого та правого шлуночків, лівого передсердя, фіброз стулок мітрального клапана (++) . Недостатність мітрального клапана I ступеня. Відносна недостатність трикуспідального клапана I ступеня. Наявність випоту в перикард. Рентгенографія ОГК: легеневи поля без інфільтрації, корені легень розширені за рахунок судин, діафрагма рухлива, синуси вільні, розміри тіні серця значно збільшені. УЗД щитоподібної залози: залоза розташована типово, права частка 52x27x32 мм, ліва частка 54x28x34 мм, перешийок 8,5 мм. Структура гетерогенна, акустична щільність знижена. Відмічається чергування ділянок гідрофільності та ущільнення. Об'єм залози 46,1 см<sup>3</sup>. УЗД надниркових залоз: права — трикутної форми помірно зниженої акустичної щільності розміром 3,1x3,4 см та площиною 10,6 см<sup>2</sup>, ліва гірше локується, підвищеної акустичної щільності розміром 4,2x2,1 см і площиною 8,4 см<sup>2</sup>.

Пацієнтці було поставлено основний діагноз: ДТЗ тяжкого перебігу в стадії декомпенсації; первинна хронічна наднирковозалозна недостатність тяжкого перебігу в стадії декомпенсації. Вторинна аменорея. Ускладнення: тиреотоксичне серце, миготлива арит-



мія, тахісistolічна форма; недостатність кровообігу ІІб. Гепатоз. Вторинна гіпохромна анемія регенераторного типу. Порушення глікемії натщесерце.

За час перебування в стаціонарі пацієнтка отримала таку терапію: дієта № 10, мерказоліл 20 мг/добу внутрішньо, гідрокортизон в/м 50 мг о 8.00, 25 мг о 12.00 і 25 мг о 16.00, преднізолон внутрішньо по 25 мг о 8.00 та о 16.00, а також фуросемід, аспаркам, рибоксин, гепарин, корглікон, аскорбінова кислота, піридоксину гідрохлорид. За термін перебування в стаціонарі спостерігався колапс у відповідь на різкий запах деяких зовнішніх ліків, а також аддисонічна криза через підвищення больової чутливості на ін'єкції. У зв'язку зі зменшенням кількості еритроцитів до 2,3 Т/л, гемоглобіну до 85 г/л, тромбоцитів до 79 Г/л, збільшенням часу згортання крові, лейкопенії, дозу мерказолілу було знижено до 12,5 мг/добу. Через тиждень від початку госпіталізації вдалося перевести тахісistolічну форму миготливої аритмії в нормосistolічну, що покращило самопочуття і зменшило вираженість набрякового синдрому. Виписана на 20-й день перебування в стаціонарі у задовільному стані з рекомендаціями: гідрокортизон 50 мг в/м о 8.00, преднізолон по 7,5 мг внутрішньо о 12.00, флудрокортизон по 0,2 мг вранці, а також мерказоліл по 7,5 мг на добу всередину до нормалізації гемограми. Диспансерний нагляд.

## Випадок 2

До ендокринологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні у листопаді 2004 р. потрапила пацієнтка А. Т-ко, 42 років, зі скаргами на серцебиття, загальну слабкість, неспокій, нудоту, тремтіння рук і тіла, головний біль, біль у серці, випадіння зубів та волосся на голові, появу плям підвищеної пігментації на шкірі, набряки ніг.

Анамнез хвороби. З 1987 р. хворіє на ДТЗ. Погіршення загального стану відмічає з весни 2004 р. Останній двотижневий курс лікування мерказолілом у вересні 2004 р. становив 20 мг на добу. Госпіталізована для корекції лікування.

Анамнез життя: сімейний та алергологічний анамнез не обтяжений. У 7 років перенесла вірусний гепатит А.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра зволожена, гаряча на дотик, на обличчі та на спині, а також під пахвами виявлено раніше відсутні дрібнокрапчасті пігментні плями за типом «веснянок». Видимі слизові оболонки чисті, вологі, блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс 120 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 90/60 мм рт. ст. З боку органів дихання патологічних змін не було виявлено. Тони серця ясні, межі серцевої тупості у нормі. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. *Status localis*: щитоподібна залоза помірно збільшена *ad oculus* на фоні тонкої шиї, еластичної консистенції, безболісна та рухлива при ковтанні.

## Дані лабораторних досліджень

Загальний аналіз крові: збільшення ШОЕ до 30 мм/год. Печінкові проби, загальний білірубін, сечовина крові, креатинін та глюкоза — у межах норми. Загальний аналіз сечі — значна кількість уратів. Гормони крові: кортизол крові о 8.00 натщесерце 115 нМ/л (норма 138–690), загальний Т4 — 250 нМ/л (норма 51–141), загальний Т3 — 5,2 пМ/л (норма 1,54–3,85), ТТГ — 0,12 мОД/л (норма 0,23–4).

Інструментальні методи дослідження: ФГ — норма; ЕКГ — синусова тахікардія 108 уд/хв; РЕО-ЕГ: кровонаповнення

у басейні ВСА симетричне, помірно підвищене, у ВББ достатньо асиметричне за рахунок більш високого рівня зліва. Тонус церебральних судин значно підвищений. Еластичність судин помірно знижена. Венозний відтік із порожнини черепа утруднений. Сканограма щитоподібної залози: розташування залози типове, форма змінена, розміри збільшені, розподілення РФП дифузне нерівномірне. УЗД щитоподібної залози: перешийок — 8 мм. Права частка розмірами 65,3x16,7x18,3 мм, об'єм — 8,9 см<sup>3</sup>. Ліва частка розмірами 62,2x16,3x18,0 мм, об'єм — 8,5 см<sup>3</sup>. Відмічається дифузне зниження ехогенності, ехоструктура великочасточкова, кровообіг помірний.

Пацієнтці було поставлено діагноз: дифузний токсичний зоб, тиреотоксикоз середнього ступеня тяжкості у стадії декомпенсації, первинна хронічна наднирковозалозна недостатність середнього ступеня тяжкості у стадії декомпенсації.

Було призначено таке лікування: мерказоліл по 20 мг на добу, преднізолон по 5 мг зранку та 2,5 мг в обід всередину, рибоксин.

За період лікування стан хворої покращився, зникли слабкість, тремтіння в руках, серцебиття, артеріальний тиск підвищився до 120–130/60–80 мм рт. ст.

Після закінчення лікування виписана з рекомендаціями: мерказоліл по 5 мг 4 рази на день 15 днів, потім знижувати дозу: по 5 мг 3 рази на день (7 днів), наступний тиждень — 5 мг 2 рази на день під контролем лікаря, преднізолон 7,5 мг на добу, флудрокортизон по 0,1 мг 1 раз на добу зранку, вітамінотерапія.

У зв'язку з розширенням уявлень про патогенез поєднаної ендокринної патології її клінічна інтерпретація також зазнала істотних змін. Якщо раніше виникає первинна наднирковозалозна недостатність, не



пов'язана з осередковими або ятрогенними причинами, а потім автоімунні захворювання щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб, хронічний автоімунний тиреоїдит), то в даному випадку правомірним є діагноз автоімунного полігландулярного синдрому (АПГС 2-го типу (синдром Шмідта)). Якщо першим діагностується автоімунне ураження щитоподібної залози, а ознаки хвороби Аддісона проявляються через кілька місяців або років, то хронічну наднирковозалозну недостатність (ХНН) можна характеризувати як ускладнення ДТЗ або як АПГС 2-го типу [8].

У першому клінічному випадку на синдром Шмідта вказують поява вже у дитинстві гіперпігментації, вітиліго, обтяжений сімейний і алергологічний анамнез, а також, частково, зниження відносної кількості Т-хелперів. У другому клінічному спостереженні симптоми ХНН з'явилися через 14 років перебігу ДТЗ, інші ознаки автоімунної агресії виявлені не були (цукровий діабет 1-го типу, вітиліго, алопеція), тому ХНН вірогідно є ускладненням ДТЗ.

Поставити крапки над «і» та закрити дискусію щодо даного питання можна, якщо у

крові хворих на ДТЗ у поєднанні з ХНН будуть виявлені автоантитіла до тканини надниркової залози (21-гідроксилаза, автоантитіла до цитоплазми клітин надниркових залоз) [9]. Позитивний результат вказує виключно на АПГС 2-го типу незалежно від часу появи ХНН, націлює на додатковий скринінг близьких родичів на наявність автоімунної патології ендокринних органів [4; 10].

Таким чином, складність етіології, патогенезу, своєрідності клінічної картини (багато компонентів і варіантів їх комбінації) автоімунних полігландулярних синдромів потребують введення в клінічну практику таких сучасних методів дослідження, як молекулярно-генетичний аналіз та виявлення специфічних маркерів автоімунної схильності.

Висловлюємо окрему подяку завідувачій ендокринологічним відділенням Одеської обласної клінічної лікарні Н. П. Кузнецовій та лікарям відділення О. О. Милосердній і В. М. Ковтуну за співробітництво та допомогу у підборі пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Tait K. F., Gough S. C. L.* The genetics of autoimmune endocrine disease // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 1-11.

2. *Караченцев Ю. И., Гончарова О. А., Герасименко В. Л.* Частота и структура госпитальной тиреоидной патологии в возрастно-половом аспекте // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 2. — С. 60-63.

3. *Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва.* — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2000. — 382 с.

4. *Кравчун Н. А., Великих Н. Е.* Генетико-иммунологические аспекты сочетания аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с сахарным диабетом // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 1. — С. 3-9.

5. *Мартынова М. И.* Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей // *Лечащий врач.* — 1999. — № 7. — С. 29.

6. *Гончарова О. А., Караченцев Ю. И.* Показатели иммунитета у женщин с аутоиммунной тиреоидной патологией при различном гормональном тиреоидном гомеостазе // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 3. — С. 18-21.

7. *Becker W., Schicha H.* Thyroid // *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.* — 2002. — N 29, ad. 2. — P. 401-403.

8. *Levin N.* Manual of endocrinology and metabolism. — Boston; New York; Toronto; London: Little Brown and company, 1994. — 639 p.

9. *Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A.* Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2068-2079.

10. *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction / C. Betterle, C. Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta // Endocrine Reviews.* — 2002. — Vol. 23 (3). — P. 327-364.

