

tion therefore, it is highly probable, that the findings presented in the paper will lose its topical character in some time after the publication.

Key words: filling, composite materials, shrinkage, possible complications.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.Б.Кузняк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 166-170

Надійшла до редакції 22.11.2011 року

© Х.Ю. Манюх, О.О. Максимів, В.І. Рожко, 2012

УДК 616.379-008.64+616.441-002]-097-053.2

Е.В. Прохоров, М.А. Мацынина

АВТОИММУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ-3А У ДЕТЕЙ

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. В обзоре литературы представлен анализ состояния проблемы аутоиммунного полигландулярного синдрома-3А у детей. Рассмотрены вопросы регистрации синдрома среди детей, основополагающие механизмы развития заболевания, характер иммунных нарушений. Описана при этом роль процессов антителообразования и характер апоптоза. Изложенное свидетель-

ствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы, связанной с ранней диагностикой синдрома и его прогнозом.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром-3А, сахарный диабет, аутоиммунный тиреодит, дети, патогенез.

Согласно современным воззрениям аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез и других органов называют аутоиммунным полигландулярным синдромом (АПС) [1, 2]. В частности, сочетание аутоиммунного поражения поджелудочной (сахарный диабет 1-го типа) и щитовидной (аутоиммунный тиреодит) желез, называют аутоиммунным полигландулярным синдромом-3А (АПС-3А) [1, 9]. Следует отметить, что в настоящее время значительно увеличилось число случаев поражения поджелудочной и щитовидной желез [2, 5]. А.Е. Будрейко [6], М. Bahsesi и соавт. [17] приводят сведения о том, что среди больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) частота регистрации других эндокринных заболеваний в 4-5 раз превышает таковую в популяции. При этом наиболее часто вовлекается в патологический процесс щитовидная железа (ЩЖ) [1, 2, 16, 27].

По данным исследователей частота регистрации АПС-3А в Украине за последние годы возросла до 32 % [2, 10]. На сегодня отсутствуют достоверные сведения о расовом и этническом превалировании частоты встречаемости АПС-3А [19, 24, 31], однако показано, что данный вид патологии чаще встречается у лиц женского пола [32, 33].

Согласно О. Nogiko и соавт. [32] в патогенезе АПС-3А ведущая роль отводится аутоиммунным нарушениям, генетической предрасположенности и внешнесредовым факторам.

Генетическая природа всех аутоиммунных полигландулярных синдромов очевидна, что подтверждает семейный характер этих заболеваний и обнаружение генов HLA, определяющих предрасположенность к отдельным компонентам АПС-3А

[39, 40]. В частности, при аутоиммунном поражении ЩЖ определяют аллели HLA-dr3, -dr5 и -b8 [30, 37], а при аутоиммунном поражении β-клеток ПЖ - HLA-dr4 и hla-dqb1*0302 [3, 6, 29].

В качестве негенетических пусковых факторов рассматривают различные инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии [11, 15, 23]. Указывая, что в патогенезе АПС-3А большое значение имеют вирусы Коксаки В3, В4, реовирус 3-го типа, вирусы паротита, краснухи и цитомегаловирус [18, 25].

Описаны случаи развития АПС-3А после использования α-интерферона в терапии гепатита С [34], что по мнению Q. Chen и соавт. [21], A. Davidson и соавт. [22], обусловлено наличием определенных аллоантигенов главного комплекса гистосовместимости.

Привлекают внимание экспериментальные исследования, доказывающие общность процессов аутоиммунной агрессии, направленной одновременно на ткань ПЖ и ЩЖ [20, 26, 29, 35]. В частности, на NOD- мышах и ВВ-крысах с экспериментальным спонтанным аутоиммунным диабетом, близким к СД 1-го типа человека, Н.А. Кравчун и соавт. [9] показано, что в подавляющем большинстве случаев развивается АИТ. В подобных случаях ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам, реактивным к различным β-клеточным аутоантигенам (декарбоксилаза глутаминовой кислоты, протеин тирозин-фосфатаза – 2 IA-2A, инсулин IAA и цитоплазме островковых клеток ICA) [28]. При изучении аутоиммунных механизмов, приводящих к развитию СД 1-го типа и АИТ, и их сочетанию, показано, что наря-

ду с сенсibiliзацією CD4+ к інтактним тиреоцитам і к β -кліткам ПЖ, она установлена также к органоспецифическим антигенам, в частности к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе, рецептору тиреотропного гормона, декарбоксилазе глутаминовой кислоты, инсулиновому рецептору, тирозинфосфатазе IA-2 α и IA-2 β [9, 13]. Наряду с этим у таких больных отмечено нарушение баланса Т-хелперов и Т-супрессоров с последовательным повышением иммуно-регуляторного индекса (ИРИ), степень которого зависит от активности иммунологической агрессии [4, 7, 36, 37].

Согласно данным Н.А. Кравчун [10], у больных АПС-3А активированы клеточные иммунные реакции, проявляющиеся значительным увеличением количества активированных Т-лимфоцитов с параллельным дефицитом Т-супрессоров. Что касается данных о количестве и функции Т-клеток периферической крови у больных с АПС-3А, то их следует рассматривать отдельно для CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов, поскольку их функция и реакция существенно различается и часто меняется в противоположных направлениях [40].

Очевидно, что нарушение функционирования клеточного звена иммунной системы у больных АПС-3А закономерно ведет к избыточной активации продукции различных классов иммуноглобулинов, выработке органоспецифических антител, нарастанию ЦИК, деструкции тканей щитовидной и поджелудочной желез и, как следствие, к усугублению течения патологического процесса [33, 40].

По данным J.D. Bretz и соавт. [20], особое значение в конечном механизме селективной иммунообусловленной деструкции, как β -клеток так и тиреоцитов принадлежит апоптозу – специфичной форме клеточной смерти, которая вызывается ферментативной деградацией ДНК и, в отличие от некроза, не связана с воспалительными факторами [38]. Ведущая роль в генезе подобных нарушений отводится дисфункции CD95 рецепторов и продукции растворимых антиапоптотических факторов, в частности растворимым FasL и Fas-лиганда [40]. Именно при отсутствии взаимодействия FasL и Fas-лиганда возможно развитие аутоиммунного заболевания, поскольку специфические к аутоантигенам Т-клетки не подвергаются, как в нормальных условиях, делеции и поэтому выживают и продолжают персистировать [29]. При этом, по данным R. Vanz и соавт. [40], важная роль в апоптотической гибели клеток принадлежит интерлейкину-2, т.к. при его отсутствии не происходит опосредованного Fas апоптоза, что ведет к развитию аутоиммунного процесса.

Тонкий баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом через CD95 рецепторные взаимодействия играет важную роль в контроле массы клеток щитовидной и поджелудочной желез и определяет степень нарушения гормонопродуцирующих функций [40]. Поэтому активация деструктивного процесса ПЖ и ЩЖ закономерно ведет к снижению их функциональной способности. В свою очередь нарушения функционирования

клеточного звена иммунной системы закономерно приводят к чрезмерной активации гуморального иммунного ответа, так как патологическая иммунная реакция требует презентации антигена антиген-презентирующим клеткам: моноцитам, макрофагам, дендритным клеткам и, возможно, тиреоцитам и клеткам островков Лангенганса, путем экспрессии молекул HLA-dr. В этих клеточных взаимодействиях важнейшую роль играют дополнительные молекулы, например, CD40 [40]. Необходимым звеном также является координированная продукция клетками, в том числе иммунной системы, различных цитокинов, которые выделяются в непосредственное окружение клеток-мишеней.

По данным ряда исследователей [24, 35, 38, 40] СД 1 в сочетании с АИТ характеризуется менее агрессивным клиническим течением по сравнению с клиникой изолированного СД1. В пользу этого свидетельствует меньшая частота острого начала заболевания, число случаев пред- и коматозных состояний, связанных с декомпенсацией СД1, большая частота регистрации случаев манифестации диабета с уровнем гликемии до 10 ммоль/л и меньшая – с гликемией 15 и более ммоль/л. Кроме того, исследователи реже наблюдали развитие сосудистых осложнений, а также достоверно меньшие показатели содержания гликозилированного гемоглобина [13, 14, 27].

По данным зарубежных [15, 33, 40] и отечественных [2] авторов, у пациентов с АПС-3А имеет место увеличение частоты регистрации анти-тиреоидных антител, таких как антитела к тиреоглобулину и у микросомальному антигену.

Важно заметить, что при гистологическом исследовании ЩЖ и ПЖ при АПС-3А определяются в целом близкие составляющие инфильтрата, лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры и плазматические клетки [2, 35, 39].

Данные УЗИ при АПС-3А и АИТ как монопатологии, свидетельствуют о значительно меньшей частоте встречаемости крупнозернистой структуры ЩЖ, а так же о наличии гипо- и гиперэхогенных включений. В то же время выявлено большее количество случаев узлообразования при сочетанной патологии, что в ряде случаев объясняется поздней диагностикой АИТ [28, 32].

Современные представления о патогенезе аутоиммунных заболеваний, к которым относится АПС-3А, определяют необходимость использования средств, регулирующих функцию иммунной системы с целью предотвращения прогрессирования аутоиммунного процесса в организме, и возможно, частичного восстановления её функции [8, 9, 12].

Учитывая изложенное, можно прогнозировать развитие АПС-3А путем выявления генетических и иммунологических маркеров предрасположенности еще на доклинической стадии, проводить своевременную профилактику и адекватную терапию.

Выводы

В настоящей статье представлен анализ состояния проблемы АПС-3А. Изложены вопросы

регистрации синдрома среди детей, основополагающие механизмы развития заболевания, характер иммунных нарушений. Описана при этом роль процессов антителообразования и характер апоптоза. Изложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения проблемы, связанной с ранней диагностикой синдрома и его прогнозом. Решение подобных вопросов возможно путем выявления генетических и/или иммунологических маркеров предрасположенности, а также особенностей процессов антителообразования и апоптоза на доклинической стадии, что позволит проводить своевременную профилактику и адекватную терапию.

Литература

1. Айзенбарт Д. Автоиммунные полигландулярные синдромы / Д. Айзенбарт; под ред. Н. Лавин // Эндокринология. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
2. Будрейко Е. А. Тиреопатии у детей и подростков, больных сахарным диабетом, обоснование подходов к их лечению / Е.А. Будрейко // Современная педиатрия. – 2004. – № 4 (5). – С. 118-120.
3. Иммунные и неиммунные нарушения при сахарном диабете типа 1 у детей / В.М. Десягин, И.Э. Волков, А.Г. Румянцев [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2004. – № 2. – С. 76-80.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / Г.Н. Дранник. – Одесса: Астропринт, 1999. – 604 с.
5. Иммунологические аспекты эндокринных заболеваний / И.Н. Полякова, Г.А. Филатова, М.В. Чачиашвили, А.Л. Давыдов. – М.: МГСМУ, 2006. – 42 с.
6. Залесский В. Н. Автоиммуннопатологические механизмы ювенильного сахарного диабета 1 типа и биотерапевтические подходы к стратификации повышенного риска его возникновения и развития / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко, О.Б. Дынник // Укр. мед. часопис. – 2007. – № 6 (62). – С. 52-58.
7. Казамірчук В.Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казамірчук, Л.В. Ковальчук. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2006. – 528 с.
8. Касаткина Е. П. Профилактика поздних осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Пути оптимизации диспансерной службы / Е.П. Касаткина, И.Г. Сичинава // Сахарный диабет. – 1999. – № 2 (3). – С. 12-18.
9. Кравчун Н.А. Генетико-иммунологические аспекты сочетания аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с сахарным диабетом / Н.А. Кравчун // Пробл. эндокрин. патол. – 2004. – № 1. – С. 3-10.
10. Семіотика і імунний статус сполучних форм цукрового діабету типу I з аутоімунним тиреоїдитом / Н.А. Кравчун, Т.С. Грінченко, Т.П. Левченко [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2001. – № 4. – С. 40.
11. Кураева Т.Л. Медико-генетическое консультирование и прогнозирование развития инсулинозависимого сахарного диабета / Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов, И.И. Дедов // Пробл. эндокринологии. – 1996. – Т. 42, № 6. – С. 3-7.
12. Осложнения сахарного диабета I типа и антигены системы HLA / Н.Б. Лебедев, В.В. Яздовский, Л.Н. Щербачева [и др.] // Клиническая эндокринология. – 1995. – Т. 41, № 4. – С. 4-7.
13. Филиппова Н. В. Клинические особенности осложнений сахарного диабета у детей и подростков / Н.В. Филиппова, Л.А. Стулий, Л.Д. Никитина // Эндокринология. – 2000. – Т. 5, № 5. – С. 174-182.
14. Яновская Е. Ю. Прогнозируемая частота, методы раннего выявления и профилактики сахарного диабета у детей / Е.Ю. Яновская // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 96-101.
15. Autoimmune polyglandular failure associated with malabsorption and gastric carcinoid tumour / G. Leibowitz, G. Amir, I.S. Losses [et al.] // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 234, № 6. – P. 625-629.
16. Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with slowly progressive type 1 diabetes mellitus, chronic thyroiditis, pernicious anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report / O. Noriko, T. Junko, Y. Yuko [et al.] // J. Japan. Diabetic Society. – 2006. – Vol. 49, № 3. – P. 723-729.
17. Polyglandular autoimmune syndrome type III accompanied by common variable immunodeficiency / M. Bahceci, A. Tuzcu, S. Pasa [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 47-50.
18. Baker J. R. Autoimmune endocrine disease / J.R. Baker // JAMA. – 1997. – Vol. 278, № 22. – P. 1931-1937.
19. Betterle C, Presotto F, Zanchetta R. Generalità sulle Malattie Autoimmuni. In: Betterle C. Le Malattie Autoimmuni // Piccin (Ed.) Padova, 2001. – 130 p.
20. Bretz J. D. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? / J.D. Bretz, J.R. Baker // J. Clinical Endocrinology. – 2001. – Vol. 55. – P. 1-11.
21. Chen Q. The Autoimmune polyglandular syndromes / Q. Chen, A. Kukreja, N. K. Maclaren // DeGroot L. J. Endocrinology / L. J. DeGroot, J. L. Jameson. – 4th ed. – Philadelphia, Pa : WB Saunders, 2001. – Vol. 1. – P. 587-599.
22. Davidson A. Autoimmune diseases / A. Davidson, B. Diamond // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 5. – P. 340-350.
23. Dayan C.M. Chronic autoimmune thyroiditis / C.M. Dayan, G.H. Daniels // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335, № 2. – P. 99-107.
24. Eisenbarth G. S. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function / G.S. Eisenbarth, P.W. Wilson, F. Ward // Ann. Intern. Med. – 1979. – Vol. 91, № 4. – P. 528-533.
25. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms / A. Huber, F. Menconi, S. Corath-

- ers [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 697-725.
26. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes / G.J. Kahaly // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161, № 1. – P. 11-20.
 27. Kukreja A. Autoimmunity and diabetes / A. Kukreja, N.K. Maclaren // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 12. – P. 4371-4378.
 28. Autoimmune polyglandular failure associated with malabsorption and gastric carcinoid tumour / G. Leibowitz, G. Amir, I. S. Losses [et al.] // *J. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 234, № 6. – P. 625-629.
 29. Matejkova-Behanova M. Latent autoimmune diabetes in (LADA) and autoimmune thyroiditis / M. Matejkova-Behanova // *Endocrinol. Regul.* – 2001. – Vol. 35, Suppl.3. – P.167-172.
 30. Patients with Hashimoto's disease treated with L-thyroxine and followed for three years / G.C.Mussa, A.Corrias, M.Mostert [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 11, № 1. – P.59-62.
 31. Neufeld M. Polyglandular autoimmune disease / M. Neufeld, R. M. Blizzard // *Autoimmune aspects of endocrine disorders* / A. Pinchera, D. Doniach, D. F. Fenzi, L. Baschieri, eds. – London : Academic Press, 1980. – P. 357-365.
 32. Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with slowly progressive type I diabetes mellitus, chronic thyroiditis, pernicious anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report / O. Noriko, T. Junko, Y. Yuko [et al.] // *J. Japan. Diabetic Society.* – 2006. – Vol. 49, № 5. – P. 723-729.
 33. Obermayer-Straub P. Autoimmune polyglandular syndromes / P. Obermayer-Straub, M.P. Manns // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 12, № 2. – P. 293-315.
 34. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis / K. Oki, K. Yamane, J. Koide [et al.] // *Endocr. J.* – 2006. – Vol. 53, № 5. – P. 705-709.
 35. Solitary nodular disease and multinodular goiter: A retrospective study on suppressive versus replacement levothyroxine therapy / A.Paggy, C.Persegani-Trimarchi, P.Russo [et al.] // *Endocr. Res.* – 1999. – Vol. 25, № 2. – P. 229-238.
 36. A case of autoimmune polyglandular syndrome developed after interferon-alpha therapy / F.C. Sasso, O. Carbonara, P.Di Micco [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 56, № 2. – P. 238-239.
 37. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 3 / H. Shimomura, Y. Nakase, H. Furuta [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 61, № 2. – P. 103-108.
 38. Tourneur L. IL-10 is necessary for FasL-induced protection from experimental autoimmune thyroiditis but not for FasL-induced immune deviation / L.Tourneur, D.Damotte, S.Marion [et al.] // *Europ. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32, Suppl. 5. – P. 1292-1299.
 39. Trencle D.L. Polyglandular autoimmune syndromes / D.L. Trencle, J.E. Morley, B.S. Handwerker // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 77, № 1. – P. 107-116.
 40. Vanz R. Distribution of autoantibodies to glutamic acid decarboxylase across the spectrum of diabetes mellitus seen South Africa / R. Vanz, W. Kalk, M. Zouvanis // *Diabet Med.* – 2000. – Vol. 17, № 7. – P. 524-527.

АВТОІМУННИЙ ПОЛІГЛАНДУЛЯРНИЙ СИНДРОМ-3А У ДІТЕЙ

Є.В. Прохоров, М.О. Мацініна

Резюме. В огляді літератури наведено аналіз стану проблеми автоімунного полігландулярного синдрому-3А у дітей. Розглянуті питання реєстрації синдрому серед дітей, основоположні механізми розвитку захворювання, характер імунних порушень. Розкрита при цьому роль процесів антитіло утворення та характер апоптозу. Викладене свідчить про необхідність подальшого вивчення проблеми, пов'язаної з ранньою діагностикою синдрому та його прогнозом.

Ключові слова: автоімунний полігландулярний синдром-3А, цукровий діабет, автоімунний тиреоїдит, діти, патогенез.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME-3A IN CHILDREN

Ye.V. Prokhorov, M.O. Matsynina

Abstract. An analysis of the state of the problem of autoimmune polyglandular syndrome-3A in children is presented in a bibliographical review. Questions of registering the syndrome among children, the fundamental mechanism of the development of the disease, the nature of immune disturbances have been considered. The role of the processes of antibody formation and the character of apoptosis disclosed hereat. The above-stated is indicative of a necessity of further study of the problem connected with early diagnostics of the syndrome and its prognosis.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome-3A, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, children, pathogenesis.

M.Gorkyi National Medical University (Donetsk)

Рецензент – проф. О.К.Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 170-173

Надійшла до редакції 17.10.2011 року