



ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ФАКТОРАМИ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИМИ, ГОРМОНАЛЬНЫМИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ЛИЦ УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ С АУТОИММУННЫМ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫМ СИНДРОМОМ

¹Халимова З.Ю., ²Негматова Г.Ш.

¹Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Эндокринологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан имени акад. Ё.Х. Туракулова,

²Самаркандский Государственный Университет, Узбекистан

✓ **Резюме**

Цель исследования была изучить корреляционную взаимосвязь между факторами риска, клиническими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС.

Авторами из 2020 лиц, страдающих различными эндокринными и соматическими заболеваниями, было отобрано 258 пациентов, которые были распределены на следующие группы: 1 гр. – больные с АПС-2 типа -188 пациентов, которые были подразделены на 3 подгруппы: 1а гр.– больные с СД 1 – 30 лиц, 1б гр.– больные с ХНН – 32, 1в гр.– больные с АИТ – 56 пациентов.

2 гр. – больные с поражением неэндокринных органов – 70 пациентов, которые также были подразделены на 2 подгруппы: 2а гр. – 30 пациентов с витилиго, 2б гр. – 40 пациентов с ревматоидным артритом.

По результатам исследования сделано выводы:

1. Между антителами к P450c21 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а, 1б, 1в и 2б группах, с СРБ во всех группах и ДЭАС, кортизолом в 1б группе. С уровнем ренина антитела к P450c21 имели отрицательную коррелятивную связь.

2. Между GAD/IA-2 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а группе, с СРБ во всех группах.

3. Между интерлейкином IL-21, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 2б группе, с СРБ во 2 группе.

4. Между АТ-к ТПО, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1в группе, с СРБ во 2б группе.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, гормоны, антитела

INTERRELATION BETWEEN RISK FACTORS, CLINICAL, HORMONAL, IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN PERSONS OF THE UZBEK POPULATION WITH AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME

¹Khalimova Z.Yu., ²Negmatova G.Sh.

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan named after acad. Y.H. Turakulova,

²Samarkand State University, Uzbekistan

✓ **Resume**

The aim of the study was to study the correlation between risk factors, clinical, hormonal, immunological parameters in the Uzbek population with APS.

From 2020 persons suffering from various endocrine and somatic diseases, the authors selected 258 patients who were divided into the following groups: 1 gr. - patients with APS-2 type - 188 patients, which were divided into 3 subgroups: group 1a - patients with diabetes 1 - 30 persons, group 1b - patients with CNN - 32, group 1c - patients with AIT - 56 patients .

2 gr. - patients with damage to non-endocrine organs - 70 patients, who were also divided into 2 subgroups: 2a gr. – 30 patients with vitiligo, 2b gr. – 40 patients with rheumatoid arthritis.

Based on the results of the study, the following conclusions were drawn:

1. Between the antibodies to the P450S21 there was a high correlation connection with Azlo in 1A, 1 B, 1 C and 2 B groups, with CRC in all groups and DEAS, cortisol in 1 B group. With the level of Renin, antibodies to the P450S21 had a negative correlation connection.

2. Between the Gad/IA-2 there was a high correlation connection with ALO in 1A group, with SRB in all groups.

3. Waiting for the IL-21 interleukin, there was a high correlation connection with Azlo in a 2B group, with SRB in the 2nd group.

4. Between the AT-K TPO, there was a high correlative connection with Azlo in the 1st group, with CRB in the 2nd b group.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, hormones, antibodies

AVTOIMMUN POLIGLANDULAR SINDROMLI O‘ZBEK AXOLIYATI SHAXSLARDAGI XAVF OMILLARI, KLINIK, GORMONAL, IMMUNOLOGIK KO‘RSATKORLARINING O‘ZARI ALOQASI

¹Halimova Z.Yu., ²Negmatova G.Sh.

¹O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligining akad. Y.H. To‘raqulova,

²Samarqand davlat universiteti, O‘zbekiston

✓ **Rezyume**

Tadqiqot maqsadi O‘zbekiston aholisida APS bilan kasallangan xavf omillari, klinik, gormonal, immunologik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganishdan iborat edi.

Turli endokrin va somatik kasalliklarga chalingan 2020 kishidan mualliflar quyidagi guruhlariga bo‘lingan 258 bemorni tanladilar: 1 gr. - APS-2 tipidagi bemorlar - 188 bemor, ular 3 kichik guruhga bo‘lingan: 1a guruhi - qandli diabet bilan kasallangan 1 - 30 kishi, 1b guruhi - CNN bilan kasallangan bemorlar - 32, 1c guruhi - AIT bilan kasallangan bemorlar - 56 bemor.

2 gr. - endokrin bo‘lmagan organlar zararlangan bemorlar - 70 bemor, ular ham 2 kichik guruhga bo‘lingan: 2a gr. – vitiligo bilan kasallangan 30 nafar bemor, 2b gr. – 40 nafar revmatoid artrikli bemor.

Tadqiqot natijalariga ko‘ra quyidagi xulosalar chiqarildi:

1. P450c21 ga antikorlar o‘rtasida 1a, 1b, 1c va 2b guruhlarida ASLO bilan, barcha guruhlarda CRP va DEAS, 1b guruhida kortizol bilan yuqori korrelyatsiya kuzatildi. P450c21 ga antikorlar renin darajasi bilan salbiy korrelyatsiyaga ega edi.

2. GAD / IA-2 o‘rtasida 1a guruhida ASLO bilan, barcha guruhlarda CRP bilan yuqori korrelyatsiya mavjud edi.

3. Interleukin IL-21 o‘rtasida 2b guruhida ASLO bilan, 2-guruhda CRP bilan yuqori korrelyatsiya kuzatildi.

4. AT-to TPO o‘rtasida 1-guruhda ASLO, 2b guruhida CRP bilan yuqori korrelyatsiya mavjud edi.

Kalit so‘zlar: autoimmune poliglandular sindrom, gormonlar, antikorlar

Актуальность

утоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) являются в настоящее время одной из актуальных проблем в эндокринологии [1-7]. Аутоиммунный процесс, начавшись в одной эндокринной железе, может перейти на другие, вызывая тяжелые морфо- функциональные нарушения, чаще всего с дефицитом гормонов.

За последние 50 лет были определены три основных класса АПС, а также определены их характеристики и наследуемость. Вместе с тем, исследования иммунологических основ этих синдромов для понимания иммунной регуляции. Генетический анализ пациентов и членов их семей с АПС типа 1 (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия) выявил ген аутоиммунного регулятора (AIRE), который управляет экспрессией



периферических тканеспецифических антигенов в клетках тимуса и имеет решающее значение для развития саморегуляции. Толерантность. Мутации в этом гене вызывают АПС типа 1. Напротив, Исследования АПС типа 2 сыграли важную роль в понимании роли человеческого лейкоцитарного антигена типа II и родственных молекул в патогенезе полигенетических аутоиммунных заболеваний, таких как диабет типа 1А. Иммунная дисфункция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленный синдром, который вызывается мутациями в гене R3 бокса вилки, стала моделью для изучения биологии регуляторных Т-клеток [8-12].

Около двух десятилетий назад клонирование аутоиммунного регулятора (AIRE) ген материализовало одного из самых важных действующих лиц на сцене самотолерантности [13]. Установлено, что патогенные варианты AIRE вызывают аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, который является редким и сложным заболеванием, которое привлекает внимание в исследованиях аутоиммунитета.

При большинстве эндокринопатий аутоиммунный процесс вызывает необратимую потерю функции, в то время как хроническая аутоиммунная агрессия может одновременно изменять физиологические процессы в пораженной ткани и приводить к изменению функции органа. [14]. Актуальным для своевременной диагностики на ранней стадии является скрининг на полигландулярный аутоиммунитет у пациентов с моногландулярным аутоиммунным заболеванием и / или родственников первой степени родства пациентов с АПС. Поэтому рекомендуется раннее выявление специфических аутоантител и латентной органоспецифической дисфункции, чтобы предупредить врачей о необходимости принятия соответствующих мер для предотвращения полномасштабного заболевания.

Таким образом, современные научные публикации свидетельствуют о тесной связи между эндокринными железами организма. Однако, взаимоотношения щитовидной, поджелудочной желез и надпочечников изучены весьма недостаточно. Имеющиеся сведения отрывочны и часто противоречивы. В ряде случаев клинические наблюдения противоречат данным эксперимента и наоборот. Поэтому работа, направленная на решение этих вопросов, представляет несомненный теоретический и практический интерес.

На наш взгляд, проблему СД1, АИТ целесообразно рассматривать во взаимосвязи с другими эндокринными железами. Современные данные послужили толчком к разработке методики активного выявления сочетанной патологии надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

Все вышеуказанное явилось основой для данного исследования.

Цель исследования – изучить корреляционную взаимосвязь между факторами риска, клиническими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС.

Материал и методы

Из 2020 лиц, страдающих различными эндокринными и соматическими заболеваниями, нами было отобрано 258 пациентов, которые были распределены на следующие группы: 1 гр. – больные с АПС-2 типа -188 пациентов, которые были подразделены на 3 подгруппы: 1а гр. – больные с СД 1 – 30 лиц, 1б гр. – больные с ХНН – 32, 1в гр. – больные с АИТ – 56 пациентов.

2 гр. – больные с поражением неэндокринных органов – 70 пациентов, которые также были подразделены на 2 подгруппы: 2а гр. – 30 пациентов с витилиго, 2б гр. – 40 пациентов с ревматоидным артритом

Всем 258 пациентам выполнялись все исследования, включавшие общеклинические, биохимические, гормональные (АКТГ, ТТГ, кортизол, ДГЭА, инсулин, свободный тироксин), иммунологические исследования крови, а также ЭКГ, УЗИ внутренних органов, рентгенологические исследования, консультация узких специалистов, а также статистические методы.

Лабораторное исследование включало оценку общего анализа крови, мочи, гликемии натощак, гликемический профиль, определение гликозилированного гемоглобина, калий, натрий, хлориды, АЛТ, АСТ, билирубина, ПТИ, холестерина, бета-липопротеидов, мочевины, креатинина у всех пациентов, а также ревмопробы у пациентов с ревматоидным артритом. Пероральный тест толерантности к глюкозе (ПГТТ) проводился в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Биохимические анализы и гормональные исследования крови включали определение в сыворотке крови уровней ДЭАС, АКТГ, андростендиона, альдостерона, ренина, кортизола, свободного тироксина, ат ТПО, и др. Гормональные исследования крови были выполнены в лаборатории РИА РСНПМЦЭ МЗ РУЗ имени акад. Ё.Х. Туракулова (зав. лаб.– Саидова С.Х.) с использованием коммерческих наборов фирмы «Immunotech» (Чехия).

Иммунологические методы исследования включали в себя определение в крови антител (АТ) к щитовидной железе (АТ ТПО), к надпочечникам (АТкН), к поджелудочной железе (антитела глютаминоокислой декарбоксилазы (GAD/IA-2)), половым железам, антитела к P450c21.

Качество жизни больных оценивалось с помощью международного вопросника AddiQoI.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Вычислялись средние значения (M), стандартные отклонения средних (m)

Достоверность различий в уровне между группами оценивалась по величине доверительного интервала и критерия Стьюдента (p). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результат и обсуждения

В таблице 1. дано распределение осмотренных пациентов по полу и возрасту.

Как видно из таблицы 1, преобладали пациенты в возрастной категории от 18 до 44 лет, как среди мужчин, так и женщин – 58/35 случаев соответственно.

В таблице 1. представлена длительность наблюдений по группам.

Таблица 1.

Распределение больных по полу и возрасту (ВОЗ, 2017 г)

Возраст, лет	Число мужчин	Число женщин
0-3 лет	-	-
3-7 лет дошкольный период	-	-
7-10 лет допубертатный	4 (2,6%)	5 (4,7%)
11-17 лет подростки	11 (7,2%)	10 (9,4%)
18-44 (молодой возраст)	58 (38,3%)	35(33,0%)
45-59 (средний возраст)	30 (19,7%)	34(32,0%)
60-74 (пожилой возраст)	31 (20,3%)	19 (17,9%)
75 и старше (старческий возраст)	18 (11,8%)	3(2,8%)
Всего: n = 258	152 (58,9%)	106 (41,1%)

Нами была рассчитана корреляционная связь между биохимическими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС. Эти результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Корреляционная связь (R) между антителами к P450c21 и биохимическими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС 2 типа.

№	антитела к P450c21, г/л	АСЛО Мод/мл.	СРБ, мг/л	Ренин нг/мл/час	ДЭАС мкг/мл	Кортизол, нмоль/л
1 а гр	0,65*	0,78*	0,66*	0,29	0,68*	0,45
1 б гр	0,87*	0,72*	0,68*	-0,74*	0,71*	0,75*
1 в гр	0,31	0,65*	0,59*	0,33	0,45	0,34
2 а гр	0,37	0,32	0,68*	0,34	0,41	0,37
2 б гр	0,31	0,87	0,59*	0,39	0,37	0,45

Примечание: * - достоверность различий, где $p < 0,05$

Из таблицы 2 видно, что между антителами к P450c21 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а, 1 б, 1 в и 2 б группах, с СРБ во всех группах и ДЭАС, кортизолом в 1 б группе. С уровнем ренина антитела к P450c21 имели отрицательную коррелятивную связь.

Таблица 3

Корреляционная связь (R) между GAD/IA-2 и биохимическими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС 2 типа.

№	GAD/IA-2	АСЛО, Мод/мл.	СРБ, мг/л	Ренин нг/мл/час	ДЭАС мкг/мл	Кортизол, нмоль/л
1а гр	0,87*	0,78*	0,67	0,29	0,32	0,42
1б гр	0,47	0,32	0,69	0,74	0,71	0,75
1 в гр	0,36	0,65	0,67	0,69	0,75	0,32
2 а гр	0,35	0,72	0,69	0,74	0,71	0,33
2 б гр	0,33	0,65	0,59	0,69	0,75	0,31

Примечание: * - достоверность различий, где $p < 0,05$

Из таблицы 3 видно, что между GAD/IA-2 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а группе, с СРБ во всех группах.

Таблица 4

Корреляционная связь (R) между Интерлейкином IL-21, биохимическими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС 2 типа.

№	Интерлейкин IL-21, пг/мл	АСЛО Мод/мл.	СРБ, мг/л	Ренин нг/мл/час	ДЭАС мкг/мл	Кортизол, нмоль/л
1а гр	0,34	0,78	0,42	0,25	0,28	0,33
1б гр	0,32	0,72	0,37	0,27	0,21	0,42
1 в гр	0,34	0,65	0,29	0,28	0,26	0,36
2 а гр	0,36	0,72	0,34	0,33	0,32	0,34
2 б гр	0,82*	0,78*	0,68*	0,28	0,34	0,36

Примечание: * - достоверность различий, где $p < 0,05$

Как видно из таблицы 4, что между интерлейкином IL-21, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 2б группе, с СРБ во 2 группе.

Таблица 5

Корреляционная связь (R) между антителами к ТПО биохимическими, гормональными, иммунологическими показателями у лиц узбекской популяции с АПС 2 типа.

№	антитела к ТПО	АСЛО Мод/мл.	СРБ, мг/л	Ренин нг/мл/час	ДЭАС мкг/мл	Кортизол, нмоль/л
1а гр	0,35	0,29	0,68	0,22	0,28	0,42
1б гр	0,44	0,32	0,71	0,24	0,21	0,43
1 в гр	0,83*	0,69*	0,72	0,26	0,28	0,36
2 а гр	0,28	0,22	0,69	0,25	0,32	0,32
2 б гр	0,32	0,27	0,68*	0,23	0,35	0,41

Примечание: * - достоверность различий, где $p < 0,05$

Как видно из таблицы 5, что между АТ-к ТПО, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1в группе, с СРБ во 2 б группе.

Далее с помощью математико-статистических анализов, таких как системное прогнозирование, мы определили степень риска возникновения АПС.

Оценка показателей относительного риска развития АПС показала, что ведущим фактором риска являются СД1 (OR=3,74), на втором месте – ХНН (OR=3,52), на третьем – АИТ (OR=2,76), на четвертом – ревматоидный артрит (OR=2,43), на пятом – витилиго (OR=2,18), на шестом – стресс (OR=2,04), на седьмом – инфекционные заболевания (OR = 1,98), на восьмом – ЧМТ (OR=1,88), на девятом – перенесенные операции (OR= 1,78), на десятом – длительность заболевания (OR=1,66).

При этом, ведущим фактором в возникновении АПС является СД 1 (OR=3,74). На втором месте стоит ХНН (OR=3,52), на третьем - АИТ(OR=2,76).

Таким образом, диагностический поиск пациентов, имеющих риск развития АПС, должен быть направлен на выявление пациентов с такими симптомами как потеря веса (OR=6,45),

меланодермия (ОР=4,51), снижение АД (ОР=3,78), сухость кожных покровов (ОР=3,53), ломкость ногтей (ОР=3,4), запоры (ОР=2,81), боли в суставах (ОР=2,71), изменение формы суставов (ОР=1,98), боли в нескольких суставах (ОР=1,64), проксимальная миопатия (ОР=1,57), появление белых пятен на коже (ОР=1,52).

Выводы

1. Между антителами к Р450с21 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а, 1 б, 1 в и 2 б группах, с СРБ во всех группах и ДЭАС, кортизолом в 1 б группе. С уровнем ренина антитела к Р450с21 имели отрицательную коррелятивную связь.
2. Между GAD/IA-2 наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1а группе, с СРБ во всех группах.
3. Между интерлейкином IL-21, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 2б группе, с СРБ во 2 группе.
4. Между АТ-к ТПО, наблюдалась высокая коррелятивная связь с АСЛО в 1в группе, с СРБ во 2 б группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Dalin F., Nordling, Eriksson G., Dahlqvist P., et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison disease: a nationwide Swedish multicenter study. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 379–389. (<https://doi.org/10.1210/jc.2016-2522>)
2. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4882–4890. (<https://doi.org/10.1210/jc.2009-1368>)
3. Hayter S.M. Cook M.C. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. // *Autoimmunity Reviews* 2012 11 754–765. (<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.02.001>)
4. Husebye E.S., Anderson M.S. Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. // *New England Journal of Medicine* 2018 378 1132–1141. (<https://doi.org/10.1056/NEJMra1713301>)
5. Kahaly G.J. Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Practice and Research: // Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 33 101344. (<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344>)
6. Rosaria M. Ruggeri, Giuseppe Giuffrida, Alfredo Campenni. Autoimmune endocrine diseases // *Minerva Endocrinol.* 2018 Сентябрь 43(3):305-322. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2. Epub 2017 Oct 9.
7. Fichna M., Małeckı P.P., Młodzikowska M., Gębarski B. Increased risk of endocrine autoimmunity in first-degree relatives of patients with autoimmune Addison’s disease. // *European Journal of Endocrinology* 2020 183 73–81. (<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0150>)
8. Harold E. Lebovitz Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation *Diabetes // Technol Ther.* 2013. Jun; 15 Suppl 2:S2-21-S2-28. doi: 10.1089/dia.2013.0130.
9. Skov J., Eriksson D., KujaHalkola R., Höijer J., et all. Co-aggregation and heritability of organ-specific autoimmunity: a population-based twin study. // *European Journal of Endocrinology* 2020 182 473–480. (<https://doi.org/10.1530/EJE-20-0049>)
10. Skov J., Höijer J., Magnusson PKE., Ludvigsson J.F. Heritability of Addison’s disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112,100 Swedish twins//. *Endocrine* 2017 58 521–527. (<https://doi.org/10.1007/s12020-017-1441-z>)
11. Mitchell A.L. Pearce S.H. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. // *Nature Reviews: Endocrinology* 2012 8 306–316. (<https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.245>)
12. Frommer L., Flesch B.K., König J. Kahaly G.J. Amino acid polymorphisms in hla class II differentiate between thyroid and polyglandular autoimmunity. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 105 1737–1747. (<https://doi.org/10.1210/clinem/dgz164>)
13. Perniola Roberto Twenty Years of AIRE // *Front Immunol.* 2018 Feb 12; 9:98. doi: 10.3389/fimmu.2018.00098. eCollection 2018
14. Gambineri Eleonora, Sara Ciullini Mannurita, David Hagin, Marina Vignoli Et all. Clinical, Immunological, and Molecular Heterogeneity of 173 Patients With the Phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome // *Front Immunol.* 2018 Nov 1; 9:2411. doi: 10.3389/fimmu.2018.02411. eCollection 2018

Поступила 09.08.2022

