О.И. Красноперова¹, Е.Н. Смирнова², Г.В. Чистоусова¹¹ Краевая детская клиническая больница, Пермь, Российская Федерация² Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация

Клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое описание симптомов у детей с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1-го типа: описание серии случаев

Контактная информация:

Красноперова Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, детский эндокринолог Краевой детской клинической больницы

Адрес: 614066, Пермь, ул. Баумана, д. 22, тел.: +7 (342) 221-88-58, e-mail: lifeolga@bk.ru

Статья поступила: 23.11.2016 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа, наличие нетипичных форм и длительный латентный период поражения органа-мишени определяют трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению таких пациентов. В статье представлен результат ретроспективного анализа 7 клинических случаев аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа у детей, госпитализированных в стационар в период с 2006 по 2016 г. В числе клинических проявлений синдрома были хронический кандидоз (у 7), гипопаратиреоз (у 6), хроническая надпочечниковая недостаточность (у 3) и аутоиммунный гепатит (у 3). Выявлены нетипичные клинические признаки болезни (кольцевидная эритема, гипоплазия зубной эмали, сиалоаденит). У всех детей обнаружены высокие (≥ 6 норм) титры антител к интерферону ω у 4 — антитела к интерферону $\alpha 2$. Во всех случаях хронической надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного гепатита определялись соответствующие антитела в высоких (≥ 2 норм) титрах. Клинический полиморфизм, длительное моносимптомное течение, продолжительный латентный период между дебютами проявлений синдрома требуют современных иммунологических методов диагностики и мониторинга остаточной функции органа-мишени с целью своевременного старта терапии и предупреждения кризовых состояний.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный полигланулярный синдром, интерфероны ω и $\alpha 2$, кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность.

(Для цитирования): Красноперова О.И., Смирнова Е.Н., Чистоусова Г.В. Клиническое, иммунологическое и молекулярно-генетическое описание симптомов у детей с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1-го типа: описание серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (1): 49–53. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1694

Olga I. Krasnoperova¹, Elena N. Smirnova², Galina V. Chistousova¹¹ Regional Children's Clinical Hospital, Perm, Russian Federation² E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Clinical, Immunological and Molecular-Genetic Description of Symptoms in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Description of a Case Series

Clinical polymorphism of autoimmune polyglandular syndrome type 1, the presence of atypical forms and a long latent period of the target organ disease determine the difficulties in diagnosing this disease, which leads to late detection of life-threatening conditions and inadequate treatment of such patients. The article presents the results from a retrospective analysis of 7 clinical cases of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in children hospitalized between 2006 and 2016. The clinical manifestations of the syndrome included chronic candidiasis (7 patients), hypoparathyroidism (6), chronic adrenal insufficiency (3), and autoimmune hepatitis (3). The atypical clinical signs of the disease (annular erythema, hypoplasia of tooth enamel, sialadenitis) were revealed. All children had high (≥ 6 norms) antibody titers to interferon ω , 4 — antibodies to interferon $\alpha 2$. In all cases of chronic adrenal insufficiency and autoimmune hepatitis, the corresponding antibodies were determined in high (≥ 2 norms) titers. Clinical polymorphism, prolonged monosymptomatic course, prolonged latent period between the debuts of the syndrome manifestations require modern immunological methods of diagnostics and monitoring of the residual function of the target organ for the timely initiation of therapy and prevention of crisis states.

Key words: children, autoimmune polyglandular syndrome, interferons ω and $\alpha 2$, mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency.

(For citation): Krasnoperova Olga I., Smirnova Elena N., Chistousova Galina V. Clinical, Immunological and Molecular-Genetic Description of Symptoms in Children with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Description of a Case Series. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (1): 49–53. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1694

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПГС-1) — редкое наследственное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), расположенного на 21q22.3 хромосоме [1, 2]. Ген кодирует белок, относящийся к группе транскрипторных факторов, и, вероятно, участвует в регуляции аутоиммунного ответа [1]. Предполагают, что отсутствие белка аутоиммунного регулятора приводит к подавлению экспрессии аутоантигенов в тимусе и нарушает негативную селекцию Т лимфоцитов, потенцируя развитие множественных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных проявлений этого заболевания [3, 4]. АПГС-1 характеризуется сочетанием трех основных классических клинических симптомов — хронического кожно-слизистого кандидоза (ХКСК), гипопаратиреоза и первичной хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Перечень других (малых) аутоиммунных компонентов АПГС-1 весьма многообразен и включает алопецию, витилиго, гипоплазию зубов, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, синдром мальабсорбции, аутоиммунный кератит, блефарит и др. [1, 5, 6]. Сочетание как минимум двух из трех основных признаков или одного при наличии заболевания у члена семьи первой линии родства служит основанием для постановки диагноза [1–3].

АПГС-1 манифестирует, как правило, одним из классических симптомов в раннем детском возрасте, реже у подростков [1]. Присоединение же нового признака нередко затягивается на несколько лет [1, 2, 7]. ХКСК чаще всего предшествует развитию остальных симптомов и развивается в возрасте до 5 лет [2]. Гипопаратиреоз диагностируется у 73–83% пациентов с АПГС-1, причем к 5 годам имеется уже у 30% [6]. ХНН обычно развивается позднее — в возрасте до 12 лет [2, 4]. Иногда малые признаки появляются ранее основных, и наблюдается стертое течение заболевания [8]. В работе Е. М. Орловой и соавт. указывается на высокую частоту нетипичных клинических признаков АПГС-1 в детском возрасте (у 26% обследованных) [1].

Клинический полиморфизм АПГС-1 и длительный латентный период поражения органа-мишени определяют трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к позднему выявлению угрожающих жизни состояний и неадекватному лечению этих пациентов. Именно поэтому в последние годы основным методом ранней доклинической диагностики является генетический анализ. Для гена *AIRE* характерно наличие частых мутаций, и для каждой популяции — своя частая мутация: например, мутация R257X определяется у 67% пациентов российской популяции, также превалирует в финской [1, 4, 6]. Однако в 30% аллелей имеют место другие мутации, установить которые возможно путем полного секвенирования 14 экзонов гена, что не только требует длительного времени, но и весьма затратно. И даже в этом случае до 5–10% мутаций остаются неидентифицированными [6, 7]. Однако не доказана взаимосвязь возраста манифестации, спектра клинических проявлений и мутации в гене *AIRE*, что делает прогноз заболевания неопределенным. Эти обстоятельства требуют внедрения быстрых и точных методов диагностики синдрома с целью предотвращения развития кризовых состояний.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Нами проанализировано 7 случаев АПГС-1 у детей (4 мальчика и 3 девочки), находившихся под наблюдением в эндокринологическом отделении ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» с 2006 по 2016 г. Диагноз устанавливали при наличии у пациентов двух из трех классических клинических симптомов болезни — ХКСК, гипопаратиреоза и ХНН. Лабораторное подтверждение диагноза кроме общеклинических анализов включало гормональное обследование: тиреоидные гормоны, адренокортикотропный гормон, паратгормон, кортизол, половые гормоны и посевы различных сред на кандиды. По показаниям проводилось ультразвуковое исследование внутренних органов, привлекались для консультации смежные специалисты (кардиолог, офтальмолог, гастроэнтеролог, дерматолог). У 5 пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE* (в условиях эндокринного отделения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва). Также у 5 пациентов в рамках совместного проекта Университета Бергена (Норвегия) и ЭНЦ «Аутоиммунные полигландулярные синдромы» в лаборатории университета проведено исследование уровня антител к интерферонам (Interferon, IFN) ω и $\alpha 2$ методом HEK-blueIFN α/β , а также уровней антител к 21-гидроксилазе, антигену надпочечников и яичников (SCC), декарбоксилазе ароматических аминокислот (AADC), глутаматдекарбоксилазе (GAD), антигену паразитовидных желез (NALP5), тирозингидроксилазе волосных фолликулов (TH) методом радиоиммунного анализа.

На момент постановки диагноза возраст детей варьировал от 1 года 3 мес до 10 лет. Наследственный характер заболевания был прослежен в одной семье, где две родные сестры страдают данным синдромом. Клинические проявления синдрома в 5 случаях были представлены классическими симптомами ХКСК и гипопаратиреоза. Кроме того, в случае семейного заболевания имела классическая триада, включающая ХНН. Возраст манифестации АПГС-1 был относительно ранним и составил в среднем $3,4 \pm 1,2$ года (0,9–5 лет). Каждый новый компонент синдрома проявлялся в промежутках от нескольких месяцев до 12 лет. В 3 случаях ХКСК развивался у детей первого года жизни, у остальных — в возрасте до 5 лет. Практически у всех пациентов кандидоз кожи и слизистых оболочек предшествовал развитию других компонентов синдрома. Степень поражения варьировала от кандидоза слизистых оболочек до генерализованного поражения кожи и ногтей. Следующими по частоте симптомами оказались гипопаратиреоз (у 6), ХНН (у 3) и аутоиммунный гепатит (у 3). Полная клиническая характеристика синдрома у пациентов, а также возраст появления симптомов представлены в табл. 1.

Хотелось бы отметить, что гипопаратиреоз протекал в виде генерализованных судорог у большинства пациентов (у 6): у детей выявлено снижение уровня ионизированного кальция с $0,59 \pm 0,2$ до $0,27–0,89$ ммоль/л (норма $1,05–1,23$ ммоль/л) и уровня паратгормона с $9,81 \pm 9,7$ до $3,0–26,6$ пг/мл (норма $12–95$ пг/мл). Надпочечниковая недостаточность диагностирована у трех пациентов, из них две родные сестры с ранним (до 2 лет) дебютом болезни и мальчик с нетипичным течением заболевания, у которого с 5 лет имела классическая алопеция, а в 10 лет развилась ХНН. У всех

Таблица 1. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа и вид мутации в гене *AIRE*
Table 1. Clinical polymorphism of autoimmune polyglandular syndrome type 1 and type of mutation in the *AIRE* gene

Пациент	Возраст, лет	Пол	Клинические проявления и возраст манифестации (лет)	Наличие мутации
№ 1	3	Жен	ХКСК (0,9), кольцевидная эритема (0,8), гипопаратиреоз (1), ХНН (3), гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит (3)	R257
№ 2	8	Жен	ХКСК (2), гипопаратиреоз (3), аутоиммунный тиреоидит (3), синдром мальабсорбции (3), гипоплазия зубной эмали, аутоиммунный гепатит (4), ХНН (5), болезнь Фара (6)	R257
№ 3	18	Жен	ХКСК (4,5), гипопаратиреоз (10), сиалоаденит (11)	R257
№ 4	12	Муж	ХКСК (3), гипопаратиреоз (12), синдром мальабсорбции (3)	-
№ 5	16	Муж	ХКСК (5), алопеция (5), ХНН (10), хронический блефарит (11)	W78R
№ 6	5	Муж	ХКСК (0,6), гипопаратиреоз (3)	R257
№ 7	14	Муж	ХКСК (0,9), гипопаратиреоз (4,5), аутоиммунный гепатит (11), синдром мальабсорбции (11)	-

Примечание. ХКСК — хронический кожно-слизистый кандидоз, ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность.
 Note. CMCC — chronic mucocutaneous candidiasis, CAI — chronic adrenal insufficiency.

в процессе мониторинга фиксировалось субклиническое повышение уровня адренокортикотропного гормона (от 72 до 82 пг/мл; норма 0–46 пг/мл) на фоне нормальных показателей кортизола крови. Таким образом, тщательное наблюдение позволило на доклиническом этапе предотвратить угрожаемые для жизни состояния. У пациентов с аутоиммунным гепатитом (у 3) отмечено тяжелое лабильное течение заболевания с полиорганностью проявлений, резистентностью к терапии. Остальные компоненты АПГС-1 выявлялись значительно реже.

В двух случаях течение заболевания было нетипичным: у одного ребенка заболевание проявлялось алопецией с возраста 5 лет, у другого — синдромом мальабсорбции с 3 лет. ХКСК присутствовал в анамнезе, однако второй классический компонент проявился значительно позже — ХНН в 10 лет в первом и гипопаратиреоз в 12 лет во втором случае.

Результаты молекулярно-генетического исследования

Столь разнообразная клиническая симптоматика и вариабельность возраста манифестации диктует необходимость поиска точных и надежных маркеров АПГС-1. У пяти наших пациентов проведено молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE*. У 3 девочек и 1 мальчика установлена частая гомозиготная мутация R257X (см. табл. 1). У 1 пациента с алопецией — более редкая мутация W78R. Однако эти методы диагностики не позволяют прогнозировать дальнейшее развитие симптомов, а лишь подтверждают диагноз. Кроме того, у 5 из 7 наших пациентов было проведено определение антител к IFN ω и IFN $\alpha 2$, а также антител к органам-мишеням (табл. 2). Полученные результаты наглядно отражают выраженность аутоиммунного процесса в том или ином органе-мишени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2006 г. А. Meager было показано, что антитела к группе IFN 1-го типа ($\alpha 2$ и ω) определяются только у пациентов с тимомой и АПГС-1 и не определяются у пациентов с другими заболеваниями [9]. Позднее, в 2008 г. А. Meloni и соавт. на группе из 174 пациентов с АПГС-1 показали наличие антител к IFN ω в 100%, к IFN $\alpha 2$ в 94% случаев

[10]. В дальнейшем проводились многочисленные работы по изучению антител к IFN $\alpha 2$ и ω , и было доказано, что они относятся к высокочувствительным и высокоспецифичным маркерам данного синдрома [3, 8, 11], поэтому в ряде европейских стран, а затем и в России было предложено использовать их в качестве диагностического критерия АПГС-1. Исследование антител к IFN проводилось преимущественно методом радиоиммунного анализа. Недавно разработан новый простой и сравнительно недорогой, но при этом высокочувствительный и специфичный метод определения индекса антител к IFN HEKbluecellsassey (использование культуры клеток человеческой эмбриональной почки, трансфицированных специфическими плазмидами). Метод уже используется в ряде европейских стран для диагностики АПГС-1 [6, 11]. Кроме того, известно, что в ходе иммунологических реакций продуцируются аутоантитела к компонентам тканей эндокринных желез, в большинстве представляющие собой внутриклеточные ферменты (21-гидроксилаза, GAD, AADC, TH и т.д.). В клинической практике компоненты АПГС-1 проявляются после некоего латентного периода, фазы скрытых изменений на клеточном уровне, следовательно, эффективным для своевременной диагностики является скрининг на наличие циркулирующих антител к органам-мишеням [8].

В структуре АПГС-1 типа у наших пациентов преобладали три классических симптома, что соответствует литературным данным [2, 5]. Тем не менее нетипичное течение в ряде случаев и наличие редких проявлений болезни могут затруднять верификацию диагноза. Исследование антител к IFN ω и $\alpha 2$ у наших пациентов позволило спрогнозировать течение болезни и оптимизировать динамическое наблюдение за ними.

Все дети на момент исследования уже имели нозологический диагноз АПГС-1 и развернутую симптоматику, однако у отдельных пациентов выявлялись антитела к органам-мишеням без явных клинических проявлений. Антитела к IFN ω в высоких концентрациях выявлены у всех детей, к IFN $\alpha 2$ — в 4 случаях. В литературных источниках указано на 100% специфичность антител к IFN ω при АПГС-1. ХКСК занял лидирующее положение в структуре синдрома, тем не менее антитела к цитокинам IL-17F и IL22 не обнаружены. В научной литературе

Таблица 2. Выраженность аутоиммунного процесса при аутоиммунном полигланулярном синдроме 1-го типа
Table 2. Severity of the autoimmune process in autoimmune polyglandular syndrome type 1

Антитела к интерферонам, ферментам и цитокинам	Пациенты				
	№ 1	№ 2	№ 5	№ 6	№ 7
к IFN ω (норма < 15)	104	105	99,4	98,2	99,7
к IFN $\alpha 2$ (норма < 15)	1,368	1,974	101,1	21,25	99,01
к 21-гидроксилазе надпочечников (норма < 57)	123	820	317	27	51
к SCC при ХНН и гипогонадизме (норма < 184)	8	22	367	171	50
к AADC, ассоциированных с хроническим активным гепатитом и витилиго (норма < 89)	649	834	-54	-26	983
к GAD, характерной для аутоиммунного СД (норма < 122)	13	676	-33	79	695
к IL-17F, участвующему в противогрибковой защите при ХКСК (норма < 258)	-	-	-	-	-
к IL2, участвующему в противогрибковой защите при ХКСК (норма < 277)	-	-	-	-	-
к NALP5 при ГПТ (норма < 65)	43	1018	9	10	15
к TH при алопеции (норма — отр)	-	-	1134	-	-

Примечание. Показатели со знаком «минус» говорят об отсутствии аутоиммунного поражения данного органа-мишени в данный период времени. ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность, СД — сахарный диабет, ГПТ — гипопаратиреоз, ХКСК — хронический кожно-слизистый кандидоз; IFN — интерферон, SCC — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина, антиген стероидпродуцирующих клеток надпочечников и яичников, AADC — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, GAD — глутаматдекарбоксилаза, IL — интерлейкин, NALP5 — Nod-подобный рецептор паразитовидных желез семейства NALP, продукт гена *NLRP5*, TH — тирозингидроксилаза волосных фолликулов.

Note. Indicators with a 'minus' symbol indicate the absence of an autoimmune lesion of this target organ in a given period of time. CAI — chronic adrenal insufficiency, DM — diabetes mellitus, HPT — hypoparathyroidism, CMCC — chronic mucocutaneous candidiasis; IFN — interferon, SCC — cholesterol side-chain cleavage enzyme, antigen of steroid-producing adrenal and ovarian cells, AADC — aromatic L-amino acid decarboxylase, GAD — glutamate decarboxylase, IL — interleukin, NALP5 — NOD-like receptor family pyrin domain containing 5, product of the *NLRP5* gene, TH — tyrosine hydroxylase of hair follicles.

имеется информация, что данные антитела могут определяться и у здоровых людей, а при АПГС-1 встречаются в 43–99% случаев. Следовательно, отсутствует прямая связь их наличия с развитием ХКСК [1, 2]. Несмотря на распространенность гипопаратиреоза при АПГС-1, антитела к соответствующему антигену в нашей группе наблюдаемых в высоком титре выявлены только у одного пациента. Возможно, это связано с малочисленностью группы. Однако в других исследованиях частота выявления данных антител составляет от 49 до 68%, т.е. отсутствие антител не позволяет полностью исключить диагноз [5, 7]. У всех пациентов с ХНН антитела к 21-гидроксилазе превышали норму в несколько раз. По данным исследований, антитела к данному ферменту определяются в 78–100% случаев именно при аутоиммунной форме ХНН [1, 2]. Дети с аутоиммунным гепатитом имели, соответственно, повышенные титры антител к AADC. У единственного нашего пациента с алопецией в высоком титре обнаружены антитела к антигену волосных фолликулов. У двух пациентов (пациенты № 2 и 7) с тяжелым течением заболевания, множественным поражением эндокринных желез были обнаружены антитела к GAD, многократно превышающие референсные значения. Тем не менее на момент проведения исследования нарушений углеводного обмена у них не зафиксировано. Следует отметить, что фермент GAD экспрессируется в клетках нервной системы, и антитела к нему могут определяться при различной ее аутоиммунной патологии [6]. Этот факт объясняет меньшую

специфичность антител к GAD для диагностики и прогноза сахарного диабета 1-го типа у пациентов с АПГС-1, но позволяет оптимизировать мониторинг нарушений углеводного обмена у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве наблюдаемых нами случаев аутоиммунный полигланулярный синдром дебютировал кандидозом кожи и слизистых оболочек в возрасте от 1 года до 5 лет. Структура синдрома кроме классической триады была представлена аутоиммунным гепатитом с тяжелым лабильным течением, резистентным к терапии. Определение антител к интерферонам необходимо для верификации стертых форм заболевания. Исследование аутоантител к органам-мишеням позволяет прогнозировать течение заболевания и определять риск развития компонентов аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

О. И. Краснопёрова <http://orcid.org/0000-0002-6081-700X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю. Клинический полиморфизм аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51. — № 5. — С. 22–26. [Orlova E.M., Bukina A.M., Zakharova E.Yu. Clinical polymorphism of an autoimmune polyglandular syndrome 1-type. Role of molecular and genetic diagnostics // Problem of endocrinology. 2005;51(5):22–26. (In Russ).]
2. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2005. [Orlova E.M. Genetic bases and clinical options of an autoimmune polyglandular syndrome of the 1st type: [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ).]
3. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России) // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 5. — С. 9–13. [Orlova E.M., Sozayeva L.S., Pockets M.E., Breivik L., Husbi E. New immunological methods of diagnostics of an autoimmune polyendocrine syndrome 1-type (the first experience in Russia) // Endocrinology Problems. — 2015;61(5):9–13. (In Russ).] doi:10.14341/probl20156159-13.
4. Созаева Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 43–46. [Sozayeva L.S. New immunological methods of diagnostics of an autoimmune polyendocrine syndrome 1 type // endocrinology Problems. 2015;61(3):43–46. (In Russ).] doi:10.14341/probl201561343-46.
5. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. — 2014. — № 3. — С. 43–52. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanov O.N. Autoimmunnye polyglandulyarny syndromes of adults: genetic and immunological criteria of diagnostics // Endocrinology Problems. 2014;(3):43–52. (In Russ).] doi:10.14341/probl201460343-52.
6. Созаева Л.С. Антитела к интерферонам, цитокинам и органам-мишеням при аутоиммунном полиглангулярном синдроме 1-го типа и их прогностическое значение: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016. [Sozayeva L.S. Antibodies to interferon, to tsitokina and target organs at an autoimmune polyglandulyarny syndrome of 1 type and their predictive value [dissertation]. Moscow; 2016 (In Russ).]
7. Созаева Л.С., Орлова Е.М., Офтедал Б.Е., Карева М.А., Петеркова В.А., Дедов И.И., Хусби Э.С. Антитела к NALP5 и их значение в развитии гипопаратиреоза у пациентов с аутоиммунным полиглангулярным синдромом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 62. — № 2. — С. 25–30. [Sozayeva L.S., Orlov E.M., Oftedal B.E., Kareva M.A., Peterkova V.A., Dedov I.I., Husbi E.S. Antibodies to NALP5 and their importance in the development of a hypoparathyroidism in patients with an autoimmune polyglandular syndrome type 1 // Problem of endocrinology. 2016;62(2):25–30. (In Russ).] doi:10.14341/probl201662225-30.
8. Betterle C, et al. Addison's disease: survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013;169(6):773–784.
9. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006;3(7):e289. doi:10.1371/journal.pmed.0030289.
10. Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4389–4397. doi:10.1016/j.jcem.2008.09.35.
11. Breivik L, Oftedal B.E., Boewolff A.S., et al. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Clin Immunol.* 2014;153(1):220–227. doi:10.1016/j.clim.2014.04.013.

Из истории медицины

Рене-Теофиль-Ясент Лаэннек — изобретатель стетоскопа и основоположник метода инструментальной аускультации

В 1816 г. Лаэннек (1781–1826) получил место врача в госпитале Неккера (Франция). Однажды его вызвали к 19-летней достаточно упитанной девушке, испытывающей боли в области сердца. Лаэннек попытался обследовать ее стандартными методами, но из-за мощного слоя подкожно-жировой клетчатки полученный результат его не удовлетворил. И тут на него снизошло озарение... Он вспомнил недавний случай, увиденный им во время прогулки в осеннем парке парижского Лувра. Мальчишки, игравшие с длинным деревянным шестом, посылали друг другу сигналы: первый из них ца-

рапал по одному концу шеста булавкой, а другой, приложив ухо к противоположному, слушал многократно усиленный звук. Ученый вспомнил известный акустический феномен: если приложить ухо к одному концу деревянной палки и на эту же палку нанести булавкой царапину с другой стороны, то отчетливо слышен звук на другом конце. Ему пришло в голову, что это физическое свойство может быть полезным. Лаэннек, взяв несколько листов бумаги, свернул их в плотную трубочку и приложил один ее конец к груди больной в области сердца, а другой — к собственному уху. И о, чудо! Он поразился тому, как хорошо проводятся звуки, услышав более четкие и громкие сердцебиения, чем при прикладывании уха непосредственно к грудной клетке, так как звук, проходя по узкой трубке, не рассеивался. Количество и громкость звуков поразили его. На следующий день Лаэннек выслушал таким образом всех пациентов своей больницы — более 100 человек. К вечеру стало ясно, что физиологические изменения внутри организма выдают себя звуками: «Я был удивлен и рад, когда понял, что это позволяет мне слышать биение сердца с гораздо большей ясностью, чем когда-либо. Я сразу понял, что подобное изобретение может стать незаменимым методом исследования»... Оставалось на-

блюдать, сопоставляя необычные звуки, рождавшиеся в сердце и дыхательных путях, с данными вскрытия.

8 марта 1817 г. Лаэннек первый раз провел исследование «цилиндром», как назывался тогда его «новорожденный» прибор, у 40-летней горничной, госпитализированной с воспалением легких. Дыхательные шумы в некоторых областях не прослушивались. Возможно, это была совсем новая тогда болезнь — отек легких. По мере наблюдения отеки во всех областях тела больной нарастали, пульс делался слабее, конечности холодели, пока 2 июня не наступила смерть. На вскрытии из легких ручьем потек серозный выпот, что и подтвердило диагноз.

Лаэннек применил свое открытие для обнаружения сердечных шумов, изучения различных видов дыхания, крепитации, хрипов в легких и бронхах, флюктуации жидкости при плевритах и перикардитах.

Вот так благодаря случаю появился первый уникальный, надежный и качественный инструмент, а впоследствии и принципиально новая методика опосредованной (непрямой) аускультации, совершившая переворот в диагностике многих заболеваний, активно и эффективно используемая и 200 лет спустя.

(по материалам интернет-ресурсов)