Научный обзор | Review

Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания

© *Т.С. Паневин*, Н.В. Молашенко, Е.А. Трошина, Е.Н. Головенко*

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии" Минздрава России, Москва, Россия

Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим чаще всего к развитию их гормональной недостаточности. Основой большей части аутоиммунных эндокринных заболеваний является лимфоидная и макрофагальная инфильтрация органа-мишени. Зачастую у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием другие составляющие АПС проявляются после некоторого латентного периода. Помимо поражения органов эндокринной системы в состав АПС может входить аутоиммунное поражение неэндокринных органов. Хотя поражение сердечно-сосудистой системы не выделено в составе АПС, в некоторых клинических случаях описано развитие поражения миокарда при отсутствии клинически проявляющегося поражения сердца на фоне сочетанной аутоиммунной эндокринной патологии. В обзоре представлены накопленные клинические данные о развитии поражения миокарда на фоне аутоиммунной эндокринной недостаточности, а также лабораторные и инструментальные методы диагностики при данном состоянии. Наиболее перспективными методами диагностики при данном состоянии являются определение аутоантител к компонентам миокарда и магнитно-резонансная томография сердца. В клинической практике возможно широкое использование определения антител к миокарду методом непрямой иммунофлюоресценции, а также с помощью стандартизованных иммуноферментных тест-систем.

Ключевые слова: *миокардит, антитела к миокарду, аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых, аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа, болезнь Грейвса, надпочечниковая недостаточность.*

Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease

© *Taras S. Panevin*, Natalia V. Molashenko, Ekaterina A. Troshina, Elena N. Golovenko*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The autoimmune polyglandular syndrome of adults (APS) is characterized by the damage of two and more endocrine glands leading more often to development of their hormonal insufficiency. The basis of most autoimmune endocrine diseases is lymphoid and macrophage infiltration of the target organ. Often in patients with one autoimmune disease, other components of the APS appear after a some time of latent period. Besides defeat organs of endocrine system which are including to the APS also not endocrine organs can be part of autoimmune defeat. Although defeat of cardiovascular system is not included in the structure of the APS, in some clinical cases development of damage of a myocardium in the absence of clinically shown damage of heart against the background of the combined autoimmune endocrine pathology is described. The saved-up clinical this development of damage of a myocardium on the background of autoimmune endocrine insufficiency and also laboratory and instrumental methods of diagnostics is presented in the review at this state. The most promising diagnostic methods for this condition are the determination of autoantibodies to myocardial components and magnetic resonance imaging of the heart. In clinical practice, it is possible to widely use the definition of antibodies to myocardium by indirect immunofluorescence, as well as using standardized immunoenzyme test systems.

Key words: *myocarditis, antibodies to a myocardium, autoimmune polyglandular syndromes of adults, autoimmune polyglandular syndrome type 3, Graves disease, adrenal insufficiency.*

Статья может быть использована на условиях международной лицензии CC BY-NC-ND 4.0.
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Введение

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) характеризуется поражением двух и более эндокринных желез, приводящим чаще всего к развитию их гормональной недостаточности. Помимо поражения органов эндокринной системы в состав АПС может входить аутоиммунное поражение неэндокринных органов. По механизму развития выделяют два типа данного синдрома.

АПС 1-го типа является моногенным заболеванием, в основе его – дефект аутоиммунного гена-регулятора (AIRE), который расположен в длинном плече 21-й хромосомы. В подавляющем большинстве случаев данное заболевание развивается в детском возрасте, характеризуется первичной хронической надпочечниковой недостаточностью (1-ХНН), гипопаратиреозом, кандидозом кожи и слизистых оболочек. В некоторых случаях данной триаде сопутствуют сахарный диабет 1-го типа (СД 1), аутоиммунное поражение щитовидной железы, первичное бесплодие, а также аутоиммунное поражение неэндокринных органов (пернициозная анемия, первичный билиарный цирроз, целиакия, алопеция).

АПС 2-го типа является полигенным заболеванием, в его основе – генетическая предрасположенность к аутоиммунному поражению ткани в результате наличия специфических генов системы HLA (DR3, DR4, B8, DQA1 и др.). Классический АПС 2-го типа характеризуется наличием 1-ХНН и аутоиммунного поражения щитовидной железы – болезни Грейвса (БГ) или гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Данное сочетание принято называть синдромом Шмидта, сочетание 1-ХНН с поражением щитовидной железы и СД 1 – синдромом Карпентера.

Зарубежные исследователи (Betterle) модифицировали данную классификацию, добавив АПС 3-го и 4-го типов, которые по своему патогенезу идентичны АПС 2-го типа, однако характеризуются сочетаниями аутоиммунных поражений, отличных от АПС 2-го типа.

АПС 3-го типа характеризуется любым сочетанием аутоиммунных поражений, исключая 1-ХНН и гипопаратиреоз. Выделяют 4 подтипа АПС 3-го типа (табл. 1). АПС 4-го типа включает 1-ХНН в сочетании с различными второстепенными компонентами АПС.

Основой большей части аутоиммунных эндокринных заболеваний является лимфоидная и макрофагальная инфильтрация органа-мишени в результате нарушения Т-клеточного иммунитета, дефекта регуляторных Т-лимфоцитов, модулирующих иммунный ответ посредством регуляции функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов). Высокая активность Т-киллеров и Т-хелперов приводит к развитию деструкции ткани, атрофии органа и недостаточной продукции вырабатываемого гормона. Помимо этого В-лимфоциты продуцируют аутоантитела к структурным компонентам эндокринных желез, чаще всего к ферментам, участвующим в синтезе гормонов [1] (табл. 2).

Зачастую у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием другие составляющие АПС проявляются после некоторого латентного периода. В связи с тем что развитию клинической картины заболевания предшествует длительная фаза скрытых изменений на клеточном уровне, наиболее целесообразным является скрининг на наличие циркулирующих антител (АТ), характерных для других компонентов АПС: определение АТ к тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), АТ к GAD ICA, АТ к тирозинфосфатазе, АТ к глиадину, париетальным клеткам желудка – в момент выявления одного из компонентов АПС, далее каждые 2–3 года [2].

Некоторые авторы помимо манифестной формы выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая включает в себя субклиническую и потенциальную [3]. Субклиническая форма характеризуется наличием одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных компонентов АПС при наличии субклинического нарушения функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС – это наличие одного эндокринного аутоиммунного заболевания при выявленных антителах к другим органам, не сопровождающееся нарушением их функции.

Таблица 1. Классификация АПС 3-го типа

Тип АПС	Компоненты АПС
АПС 3a	БГ/АИТ и СД 1
АПС 3b	БГ/АИТ и атрофический гастрит, первичный билиарный цирроз, пернициозная анемия
АПС 3c	БГ/АИТ в сочетании с аутоиммунным поражением кожи и мышечной системы (алопеция, витилиго, миастения gravis, синдром ригидного человека)
АПС 3d	АИТ/БГ в сочетании с ревматологическими заболеваниями (системная красная волчанка, серонегативный ревматоидный артрит, системная склеродермия, васкулит, антифосфолипидный синдром, синдром Шегрена)

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Таблица 2. Спектр аутоантигенов компонентов АПС

Орган	Заболевание	Аутоантиген
Щитовидная железа	ДТЗ, АИТ	рТТГ, ТПО, ТГ
Надпочечники	ХНН	21-гидроксилаза, 17ά-гидроксилаза, $P450_{scc}$
Гонады	Гипогонадизм	$P450_{scc}$, 17ά-гидроксилаза
Околощитовидные железы	Гипопаратиреоз	Са-рецептор
Поджелудочная железа	СД 1 типа	IAA, ICA, GAD
Желудок	Атрофический гастрит, пернициозная анемия	Na/K-АТФаза (париетальные клетки желудка), фактор Касла
Кишечник	Целиакия, мальабсорбция	Трансглутаминаза (tTGA), глиадин, эндомизий (EmAIgA)
Печень	Гепатит	Цитохромы P450: CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2
Гипофиз	Гипофизит	Белки клеточных мембран
Кожа и волосяной покров	Витилиго, алопеция	Тирозиназа меланоцитов, тирозингидроксилаза волосяных фолликулов
Мышцы	Миастения	Ацетилхолиновый рецептор
Миокард?	Миокардит, кардиомиопатия	Структурные компоненты кардиомиоцита?

Примечание: цитохром $P450_{scc}$ – фермент расщепления боковой цепи холестерина (превращает холестерин в прегненолон), рТТГ – рецептор тиреотропного гормона, ТПО – тиреоидная пероксидаза, ТГ – тиреоглобулин, IAA – инсулин, ICA – β-клетки поджелудочной железы, GAD – фермент глутаматдекарбоксилаза.

Распространенность латентных форм существенно выше манифестных [4].

Наиболее хорошо изучено на сегодняшний день поражение миокарда при заболеваниях щитовидной железы, особенно при БГ и в меньшей степени при хронической надпочечниковой недостаточности и СД 1. Изменения миокарда при БГ могут быть связаны с аутоиммунным миокардитом, хотя механизмы, лежащие в основе развития данного состояния, требуют уточнения. Учитывая, что БГ может сочетаться с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), претибиальной микседемой, развитие которых обусловлено действием АТ к рецептору тиреотропного гормона в тканях, можно предположить, что кардиомиопатия при диффузном токсическом зобе (ДТЗ) может иметь аутоиммунную составляющую, а не быть следствием действия только тиреоидных гормонов. Описаны случаи идиопатической кардиомиопатии, при которых определяются АТ к структурным компонентам миокарда, в том числе к β1-адренорецепторам. Кардиомиопатия, связанная с аутоиммунным поражением щитовидной железы, может быть более распространена, чем диагностируется, из-за того что она может протекать в легкой и субклинической форме [5–7].

Состояние миокарда при атоиммунной эндокринной патологии

Хотя поражение сердечно-сосудистой системы не выделено в составе АПС, в некоторых клинических случаях описывается развитие поражения миокарда с развитием сердечной недостаточности при отсутствии предшествующего клинически проявляющегося поражения сердца [8].

Поражение миокарда при БГ является наиболее распространенным в связи с токсическим действием избытка тиреоидных гормонов на миокард. Однако в связи с иммунной природой поражения ЩЖ при БГ ранее высказывались предположения о вкладе аутоиммунных механизмов и в развитие поражения сердца. В качестве аргумента приводились сообщения об обнаружении при биопсии миокарда дегенеративных изменений, лимфоцитарной инфильтрации, накопления мукополисахаридов с последующим формированием фиброза у пациентов с БГ. Схожие изменения имели место у пациентов с сопутствующей ЭОП и претибиальной микседемой при посмертном гистологическом исследовании указанных органов-мишеней [9].

При изучении распространенности миксоматозной дегенерации клапанного аппарата сердца у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и многоузловым токсическим зобом выявлена более частая встречаемость этого состояния при БГ (35%) и тиреоидите Хашимото (25%) в сравнении с многоузловым токсическим зобом (7,5%) [10–12].

В проспективных исследованиях обнаружена повышенная частота развития легочной гипертензии (более чем в 2 раза) у пациентов с БГ, чем у пациентов с тиреотоксикозом неаутоиммунного генеза [13–15].

Отмечалось наличие легочной гипертензии у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (склеродермия, системная красная волчанка, диффузные заболевания соединительной ткани) так же,

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

как и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися нарушениями ее функции (гипертиреоз, гипотиреоз) [16].

A.W. Nathan в 1983 г. установил, что миокардиодистрофия при БГ связана, помимо воздействия на миокард катехоламинов, с присутствием аутоантител к кардиомиоцитам, обладающих стимулирующим действием на миокард, способствуя входному току кальция в его клетки [17].

Однако V. Fatourechi и W.D. Edwards при проведении биопсии миокарда правого желудочка у пациентов с БГ показали, что лимфоидная инфильтрация ткани, характерная для миокардита, была выявлена лишь у 18% обследованных пациентов [18].

Описаны случаи развития кардиомиопатии Такоцубо (ТКМП) и гигантоклеточного миокардита на фоне АПС, в клинической картине которых доминировала надпочечниковая недостаточность.

Кардиомиопатия Такоцубо – преходящее снижение сократимости миокарда апикальной части левого желудочка. Были предложены различные причины, провоцирующие ее развитие: эмоциональный стресс, тяжелые физические нагрузки, хирургические вмешательства, медикаменты, общая анестезия, тиреотоксикоз, синдром множественной эндокринной неоплазии, гипогликемические состояния, преходящая гипотензия [19].

Большое внимание к проблеме ТКМП в последние годы стали проявлять в связи с тем, что у людей, перенесших тиреотоксикоз, даже при радикальном излечении выявлено повышение смертности по сравнению с остальной популяцией именно от сердечно-сосудистых причин [20]. Наиболее вероятной причиной повышения смертности является именно ТКМП, формирование которой происходит в период тиреотоксикоза.

Обращает на себя внимание относительно высокий процент сопутствующих аутоиммунных заболеваний у больных миокардитом: у 19% больных гигантоклеточным миокардитом и у 11% всех больных с морфологически доказанным миокардитом, что подчеркивает роль нарушений аутореактивности в патогенезе воспалительных заболеваний миокарда [21].

Более чем в 20% случаев гигантоклеточный миокардит может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями: имеется несколько сообщений о сочетании с болезнью Крона (Cooper et al., 1995, 1997), неспецифическим язвенным колитом (Cooper et al., 1997; Ariza et al., 1995; McKeon, 1986), миозитом орбитальных мышц и скелетной мускулатуры (Leib et al., 1994; Klein et al., 1998), аутоиммунным тиреоидитом (Benish and Josephson, 1973; Davies et al., 1975) и артериитом Такаясу (Kennedy et al., 1971; Roberts, 1966). Единичные случаи сочетания с ревматоидным артритом, тотальной алопецией.

Верификация аутоиммунного поражения сердца при СД 1 затруднена из-за развития с течением времени при неудовлетворительном контроле гликемии автономной сердечно-сосудистой полинейропатии.

Описан случай острого дебюта идиопатического СД 1 в сочетании с фульминантным вирусным миокардитом [22].

Также возможно сочетание рассеянного склероза с СД 1, АИТ и идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Указанное сочетание нашло подтверждение в экспериментах на животных путем индуцирования нарушения иммунной регуляции Т-клеточного звена [23].

Приводится описание развития миокардита у пациентов с СД 1 после перенесенного инфаркта, который в данном случае являлся триггером аутоиммунного воспаления в результате компонентов миокарда и выработки к ним антител, в частности к альфамиозину [24].

Истинную распространенность легких форм миокардита трудно установить, поскольку заболевание может протекать без какой-либо клинической симптоматики [25]. Отсутствие точных данных о частоте встречаемости миокардита связано с недостаточной чувствительностью диагностических методов и относительно недавним применением эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) с полимеразной цепной реакцией и иммуногистохимическим анализом препаратов сердечной мышцы [26].

В основе патогенетических механизмов миокардита лежит комплекс факторов – активация процессов апоптоза, а также реакций первичного и вторичного иммунного ответа, ремоделирование сократительного аппарата сердечной мышцы [27]. Эти процессы, как правило, проходят три последовательные фазы [28]. В начальной фазе происходит повреждение миокарда через активацию первичного иммунного ответа [29]. Макрофаги и натуральные киллеры усугубляют повреждение сердечной мышцы, уничтожая пораженные кардиомиоциты, а также поддерживают активное воспаление в миокарде, продуцируя провоспалительные цитокины [30]. Вторая фаза миокардита характеризуется активацией реакций вторичного (специфического) иммунитета с выработкой специфичных антимиокардиальных иммуноглобулинов классов G, M и A плазматическими клетками и пролиферацией клонов антигенспецифичных Т-лимфоцитов [31]. Кроме того, происходит стимуляция хемотаксиса лейкоцитов, что сопровождается их миграцией в очаг воспаления и адгезией к эндотелиоцитам, нарушением микроциркуляции и выраженным повреждением сократительного аппарата

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

сердца. Основными провоспалительными цитокинами, которые вырабатываются иммунными клетками в очаге воспаления в этой фазе заболевания, являются: γ-интерферон, фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-23 [32]. В случае длительного воспалительного процесса в сердечной мышце происходит переход заболевания в третью, хроническую фазу, в которой основным патологическим процессом является ремоделирование сердечной мышцы с прогрессирующей ее дилатацией и развитием хронической сердечной недостаточности [33]. При этом нарушаются энергообразующая функция миокардиоцитов (окислительное фосфорилирование, гликолиз), внутриклеточный метаболизм (синтез белковых структур), сократительная функция миофибрилл [34].

Признаки воспаления в миокарде при гистологическом исследовании могут не выявляться, однако глубокие структурно-функциональные изменения сократительного аппарата сердца с развитием фиброза, как правило, необратимы. Впоследствии может происходить трансформация заболевания в ДКМП [35].

По данным аутопсий, проведенных 27 пациентам с БГ, зафиксированы умеренный отек, инфильтрация миокарда и незначительный интерстициальный и периваскулярный фиброз, отмечалась гипертрофия кардиомиоцитов; у одного пациента был диагностирован лимфоцитарный миокардит, еще у одного – пограничный миокардит. Кроме того, сообщалось о двух случаях с тяжелым лимфоцитарным миокардитом [36].

Возможности лабораторной диагностики

Для лабораторной диагностики миокардита используются как в экспериментальных работах, так и на практике АТ к следующим антигенным структурам сердца: сарколемме, в частности β1-адренорецепторам и холинергическим рецепторам; антимитохондриальные антитела; антисаркоплазматические антитела, АТ, повреждающие транспортный белок Ca^{2+}-АТФазу; антимикросомальные антитела; антитела к миофибриллам – актину и тяжелой цепи миозина; антитела к структурам межклеточного пространства – ламинину, виментину, десмину, фибронектину, коллагену [37].

У пациентов с ДКМП также обнаруживаются антитела к структурным компонентам миокарда: адренорецепторам, мускариновым рецепторам, ламинину, виментину, десмину, кератину, актину, тяжелым цепям миозина и митохондриальным белкам. Одна из ключевых ролей в развитии кардиомиопатии отводится антителам к адренорецепторам миокарда, которые обнаруживаются у 30–40% больных ДКМП [38].

Аутоиммунная теория развития ДКМП подтверждается обнаружением циркулирующих антител к миокарду не только у больных, но и у их родственников. Возможность использования антител к миокарду в качестве ранних маркеров заболевания остается предметом для дискуссии [39].

Наличие органоспецифичных антител (IgG) к миозину и другим, менее известным антигенам при миокардите и ДКМП имеет место не менее чем у 1/3 пациентов [40]. В большинстве случаев у пациентов с наличием указанных антител в крови в последующем данные маркеры не определяются. Это может означать, что антимиокардиальные антитела являются ранним маркером поражения миокарда. Отсутствие антител в крови у оставшейся части пациентов свидетельствует о преобладании у них клеточных механизмов аутоиммунных реакций или неиммуноопосредованном поражении миокарда [41].

Для диагностики аутоиммунного поражения сердца в рамках АПС рекомендуется использовать лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые для диагностики миокардита и ДКМП.

Увеличение СОЭ и лейкоцитоз крайне редко встречаются у пациентов с миокардитом. Наиболее информативный маркер острого воспаления – С-реактивный белок. Несмотря на высокую специфичность метода определения активности МВ-изоформы креатинкиназы (100%) для диагностики повреждений миокарда при воспалительных заболеваниях сердца, чувствительность его не превышает 6% [42].

Дополнительную информацию о степени тяжести миокардита можно получить при исследовании цитокинового профиля: уровня ИЛ-10, ФНО-α, неоптерина.

В клинической практике возможно широкое использование определения антител к миокарду методом непрямой иммунофлюоресценции, а также с помощью стандартизованных иммуноферментных тест-систем ELISA, полученных методом хроматографии [43].

Возможности инструментальной диагностики

На ЭКГ могут регистрироваться нарушения реполяризации диффузного характера по типу уплощения или инверсии зубца Т. Вовлечение в процесс перикарда может сопровождаться изменением сегмента ST. У 31% больных активным миокардитом встречаются инфарктоподобные варианты течения заболевания, при которых наряду с развитием интенсивного болевого синдрома в прекардиальной обла-

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

сти регистрируются элевация сегмента ST в двух и более отведениях (54%) или его депрессия (27%), а также низковольтажный патологический зубец Q (18–27%) [44]. Чувствительность ЭКГ-методов в диагностике миокардита не превышает 47% [45].

МРТ – наиболее информативный для диагностики воспалительных заболеваний миокарда метод, так как идеально передает мозаичность состава ткани в условиях воспаления [46]. Кино-МРТ позволяет выявить функциональные изменения в миокарде, и эти данные носят неспецифичный характер и фактически дублируют эхокардиографические показатели. Дополнительную и порой решающую информацию в диагностике миокардитов обеспечивает МРТ с контрастным усилением, в качестве которого используются вещества, содержащие тяжелый парамагнитный металл гадолиний. Наиболее распространенным является метод позднего контрастного усиления (late gadolinium enhancement, LGE), при котором МРТ проводится через 15–20 мин после введения контрастного вещества. Нормальный миокард достаточно быстро накапливает контрастное вещество и быстро его выводит. Отсутствие выведения контрастного вещества в отсроченную фазу отражает наличие необратимых процессов в миокарде, таких как некроз кардиомиоцитов и фиброз. Для миокардита наиболее характерно поражение боковой, передней и нижней стенок левого желудочка. Кроме того, повреждение миокарда при воспалительных заболеваниях, как правило, располагается субэпикардиально, реже трансмурально или интрамурально [21].

Эндомиокардиальная биопсия показана в случае персистирующей или прогрессирующей дисфункции миокарда, ишемический генез которой исключен после проведения коронарной ангиографии [6]. Однако следует помнить, что миокардит может развиваться и у пациентов с исходным поражением коронарных артерий. ЭМБ выполняется под местной анестезией с помощью гибких биотомов из стандартных доступов: правожелудочковая – через *v. jugularis* и *v. femoralis*, а левожелудочковая – через *a. femoralis,* под контролем флуороскопии, эхокардиографии, а также МРТ или компьютерной томографии. Из одного региона получают более 1 биоптата (оптимально 5–10) размером 2–3 мм. ЭМБ в случае, если она выполняется в специализированных центрах, относительно безопасная процедура [21].

Заключение

Хотя пациенты с АПС имеют относительно молодой возраст, в связи с потенциально возможным аутоиммунным поражением миокарда необходимо учитывать у них высокий риск развития поражения сердечно-сосудистой системы. Таким образом, вопрос о необходимости проведения лабораторно-инструментальных исследований у больных АПС при отсутствии клинических признаков поражения миокарда остается открытым и нуждается в подробном изучении.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 “Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация”.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций, о которых необходимо сообщить.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

Список литературы [References]

1. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67(11):376-387.
2. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
3. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74(1):9-33.
4. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.В. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – № 3. – С. 43-52. [Larina AA, Troshina EA, Ivanova OV. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of endocrinology*. 2014;60(3):43-52. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201460343-52.
5. Drvota V, Janson A, Norman C, et al. Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;211(2):426-431. doi: 10.1006/bbrc.1995.1831.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 1984;311(21): 1353-1362. doi: 10.1056/nejm198411223112106.
7. Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a beta1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2004;113(10): 1419-1429. doi: 10.1172/JCI20149.
8. Sezai A, Hata M, Minami K. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy with Schmidt’s syndrome: report of a case. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(5):314-316. doi: 10.1055/s-0029-1185884.
9. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражения миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2. – № 4. – С. 21-30. [Shul’gina VY,

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

Fadeev VV, Mel'nichenko GA. Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006;2(4):21-30. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20062421-30.
10. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med*. 1985;313(21):1305-1309. doi: 10.1056/NEJM198511213132101.
11. Kahaly G, Mohr-kahaly S, Beyer J, Meyer J. Prevalence of myxomatous mitral valve prolapse in patients with lymphocytic thyroiditis. *Am J Cardiol*. 1995;76(17):1309-1310. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80363-4.
12. Channick BJ, Adlin EV, Marks AD, et al. Hyperthyroidism and mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1981;305(9):497-500. doi: 10.1056/NEJM198108273050906.
13. Ma RC, Cheng AY, So WY, et al. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. *Am J Med*. 2005;118(8):927-928. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.038.
14. Siu CW, Zhang XH, Yung C, et al. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5): 1736-1742. doi: 10.1210/jc.2006-1877.
15. Marvisi M, Brianti M, Marani G, et al. Hyperthyroidism and pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2002;96(4):215-220. doi: 10.1053/rmed.2001.1260.
16. Li JH, Safford RE, Aduen JF, et al. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132(3):793-797. doi: 10.1378/chest.07-0366.
17. Nathan AW, Longmore DB, Havard CW, Dandona P. The effects of plasma from patients with Graves' disease on foetal mouse hearts in organ culture. *Br J Exp Pathol*. 1983;64(5):474-478.
18. Fatourechi V, Edwards WD. Graves' disease and low-output cardiac dysfunction: implications for autoimmune disease in endomyocardial biopsy tissue from eleven patients. *Thyroid*. 2000; 10(7):601-605. doi: 10.1089/thy.2000.10.601.
19. Ohwada R, Hotta M, Kimura H, et al. Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in three young female patients with anorexia nervosa. *Intern Med*. 2005;44(3):228-233. doi: 10.2169/internalmedicine.44.228.
20. Vanderpump M. Cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2033-2035. doi: 10.1210/jc.2007-0837.
21. Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Пахомов А.В., и др. Спорные вопросы диагностики миокардитов. // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т. 9. – №4. – С. 234-241. [Moiseeva OM, Mitrofanova LB, Pakhomov AV, et al. Spornye voprosy diagnostiki miokarditov. *Serdtse*. 2010; 9(4):234-241. (In Russ.)]
22. Deretzi G, Kountouras J, Zavos C, et al. Multiple sclerosis, idiopathic dilated cardiomyopathy, and insulin-dependent diabetes mellitus: a common mechanism of irregular immune regulation. *Neurologist*. 2011;17(3):172-175. doi: 10.1097/NRL.0b013e3182173552.
23. Gottumukkala RV, Lv H, Cornivelli L, et al. Myocardial infarction triggers chronic cardiac autoimmunity in type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2012;4(138):138ra180. doi: 10.1126/scitranslmed.3003551.
24. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. *Хронические миокардиты*. – СПб: ЭЛБИ-СПб; 2005. [Deryugin MV, Boytsov SA. *Khronicheskie miokardity*. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2005. (In Russ.)]
25. Pankuweit S, Maisch B. Das Herz bei viralen Infektionen. *Internist (Berl)*. 2010;51(7):836-843. doi: 10.1007/s00108-009-2559-8.
26. Badorff C, Knowlton KU. Dystrophin disruption in enterovirus-induced myocarditis and dilated cardiomyopathy: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193(2-3):121-126. doi: 10.1007/s00430-003-0189-7.
27. Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity. *J Clin Immunol*. 2009;29(6):730-737. doi: 10.1007/s10875-009-9339-z.
28. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99(8):1091-1100. doi: 10.1161/01.cir.99.8.1091.
29. Cooper LT. *Myocarditis from bench to bedside*. New Jersey: Humana Press Totowa; 2003.
30. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Пичко А.Г. *Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца*. – Самара; 2010. [Polyakov VP, Nikolaevskiy EN, Pichko AG. *Nekoronarogennye i infektsionnye zabolevaniya serdtsa*. Samara; 2010. (In Russ.)]
31. Aukrust P, Gullestad L, Ueland T, et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: Potential therapeutic implications. *Ann Med*. 2009;37(2):74-85. doi: 10.1080/07853890510007232.
32. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation*. 2006;114(15):1581-1590. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
33. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med*. 1990;88(6):626-630. doi: 10.1016/0002-9343(90)90530-q.
34. Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008;41(1):35-45. doi: 10.1080/08916930701619235.
35. Shirani J, Barron MM, Pierre-Louis M-LY, Roberts WC. Congestive heart failure, dilated cardiac ventricles, and sudden death in hyperthyroidism. *Am J Cardiol*. 1993;72(3):365-368. doi: 10.1016/0002-9149(93)90691-5.
36. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания. // Украинский кардиологический журнал. – 2012. – №2. – С. 84-91. [Kovalenko VN, Nesukai YG, Cherniuk SV. Myocarditis: a contemporary look on the etiology and pathogenesis of the disease. *Ukrainskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012;(2):84-91. (In Russ.)]
37. Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation*. 1994;89(6):2760-2767. doi: 10.1161/01.cir.89.6.2760.
38. Neumann DA, Lynne Burek C, Baughman KL, et al. Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(4):839-846. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80331-6.
39. Caforio ALP, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis:

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018

pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4(4):411-417. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00010-7.
40. Latif N, Baker CS, Dunn MJ, et al. Frequency and specificity of antiheart antibodies in patients with dilated cardiomyopathy detected using SDS-PAGE and western blotting. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(5):1378-1384. doi: 10.1016/0735-1097(93)90546-d.
41. Caforio AL, Goldman JH, Baig MK, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart.* 1997;77(1):62-67. doi: 10.1136/hrt.77.1.62.
42. Greaves K, Oxford JS, Price CP, et al. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults. *Arch Intern Med.* 2003;163(2):165. doi: 10.1001/archinte.163.2.165.
43. Полетаев А.Б. *Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине): методическое руководство для врачей.* – М.: МИЦ Иммункулус; 2011. [Poletaev AB. *Novye podkhody v rannem vyyavlenii patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka (immunokhimicheskiy skrining kak osnova strategii perekhoda ot lechebnoy k preventivnoy meditsine): metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey.* Moscow: MITs Immunkulus; 2011. (In Russ.)]
44. Cooper LT, Jr. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2009;360(15): 1526-1538. doi: 10.1056/NEJMra0800028.
45. Morgera T, Di Lenarda A, Dreas L, et al. Electrocardiography of myocarditis revisited: Clinical and prognostic significance of electrocardiographic changes. *Am Heart J.* 1992;124(2):455-467. doi: 10.1016/0002-8703(92)90613-z.
46. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(23):2614-2662. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.

Информация об авторах [Authors info]

***Паневин Тарас Сергеевич** [Taras S. Panevin, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5290-156X; eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

Молашенко Наталья Валерьевна, к.м.н. [Natalia V. Molashenko, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6265-1210; eLibrary SPIN-код: 5679-2808; e-mail: molashenko@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Головенко Елена Николаевна, к.м.н. [Elena N. Golovenko, MD, PhD]; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-8982-5732; eLibrary SPIN-код: 8887-3927; e-mail: Elenagolovenko@gmail.com

Как цитировать [To cite this article]

Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностике компонентов заболевания. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т.14. – №2. – С. 92-99. doi: 10.14341/ket9641

Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and experimental thyroidology.* 2018;14(2):92-99. doi: 10.14341/ket9641

Рукопись получена: 06.02.2018. **Рукопись одобрена:** 05.03.2018.
Received: 06.02.2018. **Accepted:** 05.03.2018.

© ОО Российская ассоциация эндокринологов, 2018
© Russian association of endocrinologists, 2018