

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ШМИДТА

О.А. Герасименко, Л.К. Дзеранова

ФГУ “Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий”

Atypical Course of Shmidts' Syndrome

O. Gerasimenko, L. Dzeranova

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

Аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (АПС II) — заболевание, при котором отмечается сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности, аутоиммунного поражения щитовидной железы (ЩЖ) и/или сахарного диабета 1-го типа (СД-1). Первое сообщение о сочетании болезни Аддисона и СД-1 было сделано Oegle (1886), в течение последующих 75 лет упоминается только 15 случаев с таким сочетанием. Комбинация болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита была впервые описана Schmidt (1926) у 2 пациентов, причем ни у одного из них не было клинических признаков нарушения функции ЩЖ. Впоследствии такая комбинация стала известна как синдром Шмидта [1]. В популяции распространенность АПС II составляет от 1,4 до 2,0 на 100 тыс. населения [2]. Определенный интерес представляет генетика данного заболевания. Первые результаты в этой области были получены Eisenbarth и соавт. (1978). Были доказаны взаимосвязь носительства HLA-B8 и повышение риска развития АПС II в 3 поколениях — 10 здоровых членов семьи не являлись носителями B8 аллеля, и только у 1 из 7 носителей B8 не развилось заболевание [3]. Последующие исследования подтвердили этот факт. Также была выявлена взаимосвязь развития АПС II с аллелями HLA — DR3, DRw3 и/или DR4, причем HLA DR3 связан со всеми иммунными эндокринопатиями в составе АПС II, тогда как, например, HLA DR4-DQB1*0302 гаплотип только с аутоиммунным поражением β-клеток поджелудочной железы (ПЖ) [4]. В дальнейших исследованиях была показана роль микросателлитного аллеля 5.1 гена MICA и развития болезни Аддисона. (Ген MICA относится к I классу HLA, расположен на 6-й хромосоме между HLA-B8 и B-связанным транскрипторным геном, кодирует короткие

цепочки, которые связывают полипептидные последовательности и управляют процессом распознавания клеточных антигенов Т-киллерами.) Причем было доказано, что именно одновременное носительство MICA 5.1 и HLA-DR3/DQ2 достоверно повышает риск развития болезни Аддисона [5]. Однако носительство определенных генов не является обязательным для развития аутоиммунного процесса, а только обуславливает определенную восприимчивость иммунного ответа к развитию патологических реакций после воздействия триггерных механизмов. В роли триггеров могут выступать такие факторы, как вирусная инфекция (доказано в моделях заболевания на лабораторных животных), беременность (установлено, что деструктивный аутоиммунный тиреоидит в послеродовом периоде развивается у 25% женщин, страдающих сахарным диабетом 1 типа) [6]. Определенную патогенетическую роль играют органоспецифичные аутоантитела. Установлено, что антитела к тиреопероксидазе (ТПО) определяются у 80–90% пациентов, страдающих АПС II, к тиреоглобулину (ТГ) — у 60–70%. Антитела к ферменту 21-гидроксилазе определяются более чем в 90% случаев, к островковым клеткам ПЖ, инсулину, декарбоксилазе глутаминовой кислоты — в 30–40%. Что касается гистопатологии органов-мишеней при АПС II, то обнаружено, что морфологические изменения тканей имеют сходную картину с изолированным аутоиммунным поражением.

Патология ЩЖ при АПС II может протекать по типу хронического аутоиммунного тиреоидита (более распространенный вариант — 95–97%) как болезнь Грейвса (3–5%). При хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАТ) при синдроме Шмидта впоследствии зачастую развивается стойкий гипотиреоз, требующий постоянной терапии препаратами тире-

оидных гормонов. Однако может иметь место и другой сценарий развития заболевания. Представляем вашему вниманию случай волнообразного нарушения функции ЩЖ у пациентки с синдромом Шмидта. (Вдоступной научной литературе мы не встретили такого клинического описания.)

Пациентка Н., 31 год, считает себя больной с лета 2003 г., когда отметила потемнение кожных покровов, в дальнейшем присоединилась резко выраженная слабость. В ноябре 2003 г. слабость достигла такой степени, что больная несколько дней не вставала с постели, развился приступ тошноты, многократной рвоты. В тяжелом состоянии больная была доставлена в инфекционную больницу, где после внутривенного введения преднизолона состояние значительно улучшилось, в последующем больная была переведена в ЭНЦ. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, отсутствие аппетита, пристрастие к соленой пище: объективно отмечались дефицит массы тела (ИМТ — 16 кг/м²), гиперпигментация и сухость кожных покровов, АД — 90/60 мм рт. ст. При обследовании было выявлено: АКТГ — 5173 пг/мл (10–60), св. Т4 — 3,7 пмоль/л (9,0–20,0), ТТГ — более 100 мЕд/л (0,25–3,5 мЕд/л), по данным УЗИ ЩЖ — признаки диффузного аутоиммунного заболевания железы. Был поставлен «диагноз синдром Шмидта: хроническая надпочечниковая недостаточность, декомпенсация». Гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Было назначено лечение: кортеф 25 мг/сут., кортинефф 0,1 мг 0,5 табл. 1 р./сут., L-тироксин 50 мкг 1 р./сут. В последующем пациентка находилась под наблюдением врача-эндокринолога и регулярно обследовалась. Состояние пациентки до 2007 г. оставалось стабильным, периодически проводились коррекция дозы препаратов, мониторинг лабораторных показателей. (По данным гормональных исследований, ТТГ и АКТГ оставались в пределах референсных значений.) В феврале 2007 г. состояние больной значительно ухудшилось, появилась тахикардия, слабость; пациентка стала терять в весе, при обследовании: ТТГ менее 0,01 (0,2–4,5 мкМЕд/мл), св. Т4 — 58,8 (9,14–23,81 пмоль/л). Доза L-тироксина снижалась, вплоть до отмены, на этом фоне: уровень ТТГ менее 0,1 мЕд/л, св. Т4 — 25,4 пмоль/л. В связи с этим была назначена тиреостатическая терапия; на дозе 20 мг тирозола отмечалась компенсация тиреотоксикоза. В последующем, при попытке отмены тиреостатической терапии, возникал рецидив тиреотоксикоза. Было возобновлено лечение тирозолом в малых дозах; для достижения эутиреоза дополнительно назначался L-тироксин 25 мкг/сут. По данным исследования от 10.06.08 г.: ТТГ — 3,01 мЕд/л, св. Т4 — 19,7 пмоль/л. Было принято решение отменить тиреостатическую терапию и терапию L-тироксином. Последнее исследование гормонального статуса проведено в июле 2008 г. — сохраняется эутиреоз

(ТТГ — 2,4 мЕд/л, св. Т4 — 13,2 пмоль/л). Состояние пациентки в настоящее время стабильное.

Патогенез поражения ЩЖ при синдроме Шмидта аналогичен таковому при хроническом аутоиммунном тиреоидите (ХАТ), который достаточно хорошо изучен и описан в литературе. Однако в ряде случаев после долгого существования гипотиреоза в исходе ХАТ возможно развитие тиреотоксикоза. Впервые такой вариант течения был описан в 1986 г. McDermott и соавт., в дальнейшем также несколько зарубежных авторов наблюдали сходную клиническую симптоматику [7]. Объяснение данного феномена отчасти кроется в природе аутоантител к рецептору ТТГ: давно было установлено, что существуют 2 типа антител — одни из них при связывании с рецептором активируют функцию ЩЖ, другие — блокируют ее. Считается, что клиника аутоиммунного поражения железы может зависеть от того, какой спектр антител преобладает в данный момент. В исследовании, проведенном К. Kasagi и соавт. (1993) описывается схожий клинический феномен, при котором установлено четкое изменение типа антител при переходе гипотиреоза в тиреотоксикоз [8]. Возможно, данный патогенетический механизм имеет место и в приведенном нами случае.

Отсутствие своевременной диагностики развития тиреотоксикоза при синдроме Шмидта представляет большую опасность для пациента, чем при изолированном аутоиммунном поражении ЩЖ, вследствие ускорения метаболизма кортизола и развития декомпенсации надпочечниковой недостаточности, вплоть до острого состояния. Также клинические проявления тиреотоксикоза могут ошибочно расцениваться как декомпенсация недостаточности функции надпочечников и долго оставаться недиагностируемыми. Таким образом, при возникновении симптомов тиреотоксикоза у пациентов с синдромом Шмидта необходимо тщательно мониторировать функцию ЩЖ и при необходимости проводить коррекцию терапии.

Список литературы

1. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? // Clin. Exp. Immunol. 2004. V. 137(2). P. 225–233.
2. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // Endocr. Rev. 2002. V. 23. P. 327–364.
3. Eisenbarth G., Wilson P., Ward F., Lebovitz H.E. HLA type and occurrence of disease in familial polyglandular failure // New Eng. J. Med. 1978. V. 298. P. 92–94.

4. *Dittmar M., Kahaly G.* Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. V. 88. N. 7 P. 2983–2992.
5. OMIMTM – Online Mendelian Inheritance in ManTM269200, 600169
6. *George S. Eisenbarth, M.D., Ph.D., Peter A. Gottlieb, M.D.* Autoimmune Polyendocrine Syndromes // *NEJM.* 2004. V. 350. P. 2068–2079.
7. *Dibala R.P.* Hyperthyroidism after hypothyroidism: the broad spectrum of autoimmune thyroid disease // *J. Fam. Pract.* 1989. V. 29. P. 673–674.
8. *Kasagi K., Hidaka A., Nakamura H. et al.* Thyrotropin receptor antibodies in hypothyroid Graves' disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993. V. 76. P. 504–508.