© Коллектив авторов, 2020

СИНДРОМ ШМИДТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Воробьев, И.А. Хрипун, Н.А. Кузьменко, Е.М. Стрельцова, Е.Ю. Петровская

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Разбор данного клинического случая посвящен необходимости стратегического прогнозирования в диагностике эндокринных заболеваний. Аутоиммунная агрессия не бывает направлена против одного органа, прогрессия аутоиммунного поражения часто бывает медленной, что повышает шансы пропустить заболевания, а иногда приводит к постановке диагноза в момент криза и декомпенсации. При своевременном подозрении на аутоиммунные полигландулярные синдромы, назначении необходимого скрининга 1 раз в 2 – 3 года, а также обучении пациентов, мы избавляем их от многолетних диагностических изысканий. Кроме того, своевременная компенсирующая терапия существенно улучшает качество жизни пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром II типа, хроническая надпочечниковая недостаточность, синдром Шмидта.

Для цитирования: Воробьев С.В., Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Стрельцова Е.М., Петровская Е.Ю. Синдром Шмидта в клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):88-92.

Контактное лицо: Кузьменко Наталия Александровна, natalia-kuzmenko@yandex.ru.

SCHMIDT SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

S.V. Vorobyev, I.A. Khripun, N.A. Kuzmenko, E.M. Streltsova, E.Y. Petrovskaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The analysis of this clinical case is devoted to the need for strategic forecasting in the diagnosis of endocrine diseases. Autoimmune aggression is not directed against one organ, the progression of autoimmune damage is often slow, which increases the chances of missing a disease, and sometimes leads to a diagnosis at the time of crisis and decompensation. With timely suspicion of autoimmune polyglandular syndromes, the appointment of the necessary screening 1 time in 2-3 years, as well as patient education, we save them from years of diagnostic research, and timely compensatory therapy significantly improves the quality of life of patients.

Key words: autoimmune polyglandular type II syndrome, chronic adrenal insufficiency, Schmidt syndrome.

For citation: Vorobyev S.V., Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Streltsova E.M., Petrovskaya E.Y. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(2):88-92.

Corresponding author: Nataliya Kuzmenko, natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) — эндокринопатия аутоиммунного генеза, протекающая с одновременным первичным множественным поражением желез внутренней секреции и других органов [1].

В 1981 г. на основании совокупности клинических данных Neufeld и Blizzard впервые представили классификацию аутоиммунных полигландулярных синдромов, указывавшую на существование четырех основных типов АПС [2].

В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой. В российской классификации подразделяются на два основных подтипа — более редкий, дебютирующий в детском возрасте АПС 1-го типа, и более распространенный среди взрослых АПС 2-го типа [2 – 3].

Наиболее частым вариантом множественной эндокринопатии аутоиммунной природы является аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа, который относится к разряду многофакторных патологических процессов с наследственной предрасположенностью. Известно, что АПС-2 является полигенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. О генетической предрасположенности свидетельствует семейная кластеризация, выявлена ассоциация с HLA B8, DR3, DR4, DQA1*0301, DQA1*0501, CTLA4, PTPN22 и др. [4-5].

Патологический процесс выявляется у представителей одной семьи на протяжении нескольких поколений. В большинстве случаев изначально возникает одна аутоиммунная патология (преимущественно хроническая надпочечниковая недостаточность) и из-за наличия соответствующих антител развивается следующая (например, аутоиммунный тиреоидит) [5].

Основными составляющими синдрома являются хроническая надпочечниковая недостаточность и различные аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Другими компонентами АПС-2 могут быть первичный гипогонадизм, миастения, целиакия, пернициозная анемия, алопеция, витилиго, серозит [6].

По данным Neufeld, среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с хронической надпочечниковой недостаточностью встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (в 69 % случаев), сахарный диабет 1 типа представлен несколько реже (в 52 % случаев) [2]. Клинические аспекты и лабораторные показатели при наличии эндокринного заболевания аутоиммунной природы идентичны как при изолированной форме, так и в составе АПС.

Распространенность его в популяции составляет около 1,4 – 4,5 на 100 000 населения. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20 – 60 лет и наиболее часто приходится на третью-четвертую декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3 – 4 : 1, крайне редко встречается у детей [3].

При наличии изолированной надпочечниковой недостаточности исследование тиреоидных антител (антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) / рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ)) и антител к ткани поджелудочной железы (антител к GAD и / или ICA, IA 2), антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору, антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе должно проводиться в дебюте заболевания и в последующем регулярно каждые 2 – 3 года. При обнаружении повышенного уровня антител рекомендовано выполнение дополнительных тестов (исследование тиреоидной функции, орального глюкозотолерантного теста, проведение диагностической биопсии стенки тонкого кишечника и т. д.) [7].

Разбор данного клинического случая посвящен необходимости стратегического прогнозирования в диагностике эндокринных заболеваний. Аутоиммунная агрессия не бывает направлена против одного органа, прогрессия аутоиммунного поражения часто бывает медленной, что повышает шансы пропустить заболевания, а иногда приводит к постановке диагноза в момент криза и декомпенсации. Своевременное подозрение на аутоиммунные полигландулярные синдромы, назначение адекватного скрининга 1 раз в 2 – 3 года, а также обучение пациентов, избавляет их от многолетних диагностических изысканий, а своевременная компенсирующая терапия существенно улучшает качество жизни больных.

Рассмотрим пример данной патологии на собственном клиническом наблюдении:

Больная Н., 61 год, поступила 28.11.2019 г. в эндокринологическое отделение клиники РостГМУ с жалобами на слабость на протяжение всего дня, утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость во рту, жажду, снижение массы тела на 8 кг за полгода, сухость и гиперпигментацию кожных покровов, наиболее выраженную на ладонных складках, в области ареол сосков и на шее в области послеоперационного рубца. Из анамнеза: считает себя больной с 2007 г., когда впервые стала отмечать чувство сдавления извне в области шеи, ощущение нехватки воздуха при вдохе, выраженную слабость, повышенную утомляемость. При обследовании было выявлено: повышенный титр АТ к ТПО — 49,24 МЕ/мл (норма 0 – 5,61 МЕ/мл), ТТГ — 19 мМе/л (норма 0,17 – 4,05 мМе/л), при ультразвуковом исследовании щитовидной железы — выраженные диффузные изменения по типу аутоиммунного тиреоидита, узлового образования правой доли щитовидной железы 13мм ×10мм ×15мм. Эндокринологом по месту жительства, на основании полученных данных, был установлен диагноз «Аутоиммунный тиреоидит, стадия гипотиреоза», и рекомендовано немедленное оперативное вмешательство по поводу узлового образования щитовидной железы. По месту жительства была выполнена пункция узла щитовидной железы, при гистологическом исследовании биоптата — узел с коллоидной трансформацией. Выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемиструмэктомии, назначен эутирокс.

В 2011 г. появились жалобы на снижение аппетита, тошноту, судороги нижних конечностей, парестезии, боли в суставах, по поводу чего пациентка неоднократно обращалась к врачу, обследование не проводилось.

С конца 2012 г. больная стала терять вес (13 кг за полгода), нарастала слабость, окружающие стали замечать значительное потемнение кожных покровов больной.

В июне 2013 г. она была доставлена в реанимационное отделение, по причине резкого снижения артериального давления до 60/40 мм рт.ст, головокружения, рвоты. В отделении было проведено гормональное исследование крови (кортизол крови — 0 нмоль/л (норма 170,00 – 720,00 нмоль/л), альдостерон — 5 пг/мл (норма 34 – 273 пг/мл), на основании чего был установ-

лен диагноз «Первичная надпочечниковая недостаточность».

Учитывая этот диагноз, больной было назначено: кортеф 10 мг — 0,5 таб. утром и 0,5 таб. вечером, продолжена терапия эутироксом 50 мкг.

В 2017 г. при плановом обследовании было выявлено повышение уровня глюкозы крови натощак до 8 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 7,8 %. Эндокринологом по месту жительства установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа». Назначена диетотерапия.

Состояние больной за последние месяцы ухудшилось: усилилась мышечная слабость, появились боли в животе, тошнота, вес тела снизился на 5 кг, но артериальное давление оставалось прежним (110/70 мм рт.ст.). Состояние пациентки еще больше усугубилось на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. По рекомендации эндокринолога по месту жительства было выполнено исследование свободного кортизола в суточной моче, результат — 57 нмоль/сут (норма 60 – 413 нмоль/сут). В связи с возникшими жалобами и результатами исследований, больная была госпитализирована в эндокринологическое отделение клиники РостГМУ.

При объективном исследовании получены следующие результаты: рост — 161 см, вес — 72 кг, ИМТ — 27,7 кг/м^2. Кожные покровы гиперпигментированные, особенно выражена пигментация ладонных складок, ареола сосков и на шее в области послеоперационного рубца, а также в местах наибольшего трения одежды — под грудью и на поясе. При пальпации кожа сухая, тургор снижен. Тонус мышц конечностей снижен. Правая доля щитовидной железы не пальпируется, левая — не увеличена, плотной консистенции, безболезненная, подвижная при глотании. Пищеварительная система: язык сухой, обложен белым налетом, живот при пальпации безболезненный, мягкий. ЧСС = PS = 52 в минуту, АД — 110/70 мм рт. ст., ЧДД — 16 в минуту.

В отделении проведено обследование, в ходе которого выявлено следующее.

Биохимическое исследование крови**:** АСТ — 35 U/L (норма — 5 – 35 U/L), АЛТ — 39 U/L (норма — 5 – 45 U/L), калий — 4,7 ммоль/л (норма — 3,5 – 5 ммоль/л), натрий — 138 ммоль/л (норма — 135 – 145 ммоль/л), кальций общий — 3,1 ммоль/л (норма — 2,02 – 2,6 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,5 ммоль/л (норма — 0,8 – 1,1 ммоль/л), холестерин — 8,78 ммоль/л (норма — 0 – 5,17 ммоль/л), гликозилированный гемоглобин — 7,9 % (норма — менее 6,5 %). В общем анализе мочи следы белка.

Гормональное исследование крови: ТТГ — 5,08 мМе/л (норма — 0,17 – 4,05 мМе/л), АТ к ТПО — 134,63 МЕ/мл (норма — до 100.00 МЕ/мл), кортизол — 57,18 нмоль/л (норма — 170,00 – 720,00 нмоль/л), АКТГ — 1368 пг/мл (норма — 7-41 пг/мл), паратгормон — 121,81 пг/мл (норма 10 – 65 пг/мл), альдостерон — 7 пг/мл (22 – 353 пг/мл), ренин — 74,2 мкМЕ/мл (4,4 – 46,1 мкМЕ/мл).

Гликемический профиль: натощак — 5,53 ммоль/л, через 2 часа — 11,8 ммоль/л, через 4 часа — 12,6 ммоль/л).

Сцинтиграфия паращитовидных желез — гиперфункционирующая паратиреоидная ткань в проекции обеих долей щитовидной железы. Пациентка направлена на консультацию к хирургу-эндокринологу, запланировано оперативное вмешательство. Также больная направлена на остеоденситометрию (поясничный отдел позвоночника, тазобедренный сустав).

Проведено исследование на антитела: антитела к гамма-глутаматдекарбоксилазе — 6,3 (менее 10 Ед/мл), антитела к инсулину — 0,77 (менее 10 Ед/мл), антитела к бета-клеткам поджелудочной железы — 104 (в норме — менее 4).

На основании жалоб больной, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра и дополнительных методов исследования выставлен клинический диагноз:

Основной: Е31 Аутоиммунная полигландулярная недостаточность (синдром Шмидта). Хроническая надпочечниковая недостаточность, тяжелое течение, декомпенсация. Аутоиммунный тиреоидит, стадия гипотиреоза, медикаментозная субкомпенсация. Сахарный диабет 1 типа (LADA-диабет). Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7 %.

Сопутствующий: Первичный гиперпаратиреоз.

По результатам данных клинических и лабораторных исследований, в отделении было проведено следующее лечение: 1) Режим общий; 2) Низкоуглеводная диета с учетом ХЕ (10 – 12 ХЕ в сут.); 3) Кортинефф 0,1 мг — 0,5 таблетки утром; 4) Кортеф 10 мг утром, 5 мг днем; 5) Эутирокс 50 мкг утром за 30 мин до еды; 6) Лантус 8 Ед п/к в 21.00; 7) Альфа Д3-Тева по 0,5мкг 2 раза в день 3 месяца.

На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика состояния пациентки в виде субъективного улучшения общего состояния, появления аппетита, повышения работоспособности.

Заключение

Таким образом, проведенное обследование свидетельствовало о том, что на момент последней госпитализации у пациентки имела место декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности, вызванная острой респираторной вирусной инфекцией. При установлении диагноза «Хроническая надпочечниковая недостаточность» пациентка не была обучена пра-

вилам титрации дозы глюкокортикоидов, а при повышении потребности в них возникла декомпенсация. Лабораторное обследование выявило повышение содержания АКТГ, который, однако, является менее значимым критерием для титрования дозы глюкокортикоидов, чем клиническая картина. Было выполнено МРТ головного мозга, которое не выявило изменений со стороны гипофиза. Важным лабораторным критерием для подбора дозы и препаратов заместительной терапии является уровень ренина или активности ренина плазмы. Именно поэтому в схеме терапии надпочечниковой недостаточности не только была скорректирована доза глюкокортикоидов на основании клинической картины, но и добавлены минералокортикоиды.

Кроме того, при обследовании было выявлено незначительное повышение уровня ТТГ вследствие субкомпенсации гипотиреоза. Однако несмотря на желание как можно быстрее достичь компенсации дисфункции всех эндокринных органов, очень важно на первом этапе нормализовать содержание гормонов надпочечников и лишь после этого приступать к изменению дозы заместительной терапии тиреоидными гормонами во избежание острой надпочечниковой недостаточности. То есть, было целесообразно клинически компенсировать пациентку по надпочечниковой недостаточности и лишь после этого, через 2 месяца, повторить контроль уровня ТТГ, после чего принимать решение о необходимости титрации дозы эутирокса.

Для решения вопроса об этиологии надпочечниковой недостаточности пациентке была проведена проба Манту, результат которой был отрицательным, после чего фтизиатром была исключена самая частая причина данной патологии - туберкулез надпочечников, а следовательно, наиболее вероятной была аутоиммунная агрессия. Таким образом, на момент последней госпитализации уже было диагностировано два аутоиммунных заболевания, что потребовало проведения диагностического поиска дополнительных компонентов с целью установления диагноза АПС. Вызывал сомнение диагноз «Сахарный диабет 2 типа», в связи с чем было проведено исследование специфических антител к бета-клеткам поджелудочной железы и γ-глутаматдекарбоксилазе. Выявление повышенного титра данных антител при выраженном снижении массы тела, отсутствии компенсации углеводного обмена при строгом соблюдении диеты позволили сделать заключение о том, что у пациентки имеет место еще одно заболевание аутоиммунного генеза, а именно LADA-диабет. Хорошо известно, как важно не допустить полного истощения секреторной функции бета-клеток поджелудочной железы назначением препаратов, бесконтрольно стимулирующих ее функцию, поскольку сохранение остаточной секреции инсулина является неотъемлемым условием замедления развития и прогрессии микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Учитывая совокупность всех выявленных эндокринных патологий, можно заключить, что у пациентки имеет место Аутоиммунный полигландулярный синдром, а в частности синдром Шмидта.

Вызывают интерес многолетние жалобы пациентки на судороги в конечностях, что требовало проведения дополнительного обследования. Известно, что в структуру АПС 2 типа может входить и гипопаратиреоз аутоиммунного генеза. Диагностическая находка повышенного уровня паратгормона, а также данные сцинтиграфии паращитовидных желез не укладывались в общую картину АПС, что не исключает наличия другого самостоятельного эндокринного заболевания – первичного гиперпаратиреоза, требующего хирургического лечения. Более того, вышеописанная клиническая картина может соответствовать как спорадическому случаю гиперпаратиреоза, так и развитию данного заболевания в рамках синдрома множественной эндокринной патологии 1 типа, что нуждается в проведении дифференциальной диагностики с использованием молекулярно-генетических методов и поиска нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и гипофиза [8].

Итак, пациентке была разъяснена необходимость постоянного приема заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, были обсуждены правила поведения при стрессе, интеркуррентных заболеваниях, принципы титрации доз глюко- и минералокортикоидов. Кроме того, пациентка прошла обучение в школе по борьбе с сахарным диабетом, где она была мотивирована к проведению самоконтроля гликемии, а также к инсулинотерапии в базальном режиме с целью сохранения секреторных возможностей бета-клеток поджелудочной железы. В данном случае удалось вовремя избежать назначения секретагогов, противопоказанных при сахарном диабете аутоиммунного генеза.

Особую важность имеет то, что при изучении семейного анамнеза было установлено, что у дочери пациентки был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, а в последний год отмечались эпизоды гипергликемии натощак до 7,0 ммоль/л. Хорошо известно, что АПС преимущественно носит семейный характер, что вызвало опасения о начале развития аутоиммунных заболеваний в рамках синдрома Шмидта и у дочери нашей пациентки. В связи с этим было рекомендовано провести дообследование в аспекте наличия аутоиммунной патологии, а именно оценить уровни антител к 21-гидроксилазе, глутаматдекарбоксилазе, инсулину и бета-клеткам поджелудочной железы.

Аутоиммунная агрессия не может быть направлена против одного органа, и у пациентов с подтвержденным аутоиммунным заболеванием должны быть вовремя заподозрены другие патологии. На сегодняшний день тактика на опережение или стратегическое прогнозирование в отношении новых аутоиммунных заболеваний — это единственно верный путь в лечении таких пациентов. Своевременное выявление аутоиммунных заболеваний, назначение многокомпонентной компенсирующей терапии значительно увеличивает шансы на успех, приводит к улучшению качества жизни пациентов. Четкое понимание патогенеза заболевания в данном случае может уберечь от ненужных оперативных вмешательств, госпитализаций в реанимационное отделение, а также сохранить здоровье близких при семейном характере заболевания.

Финансирование. *Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Эндокринология: национальное руководство*. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.– М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1981;60(5):355-362. https://doi.org/10.1097/00005792-198109000-00003
3. Трошина Е.А., Иванова О.В. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(3):43-52. https://doi.org/10.14341/probl201460343-52.
4. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and longterm followup. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003;88(7):2983-2992. https://doi.org/10.1210/jc.2002-021845
5. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. https://doi.org/10.1530/EJE-09-0044.
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома второго типа. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013;9(1):47–50. eLIBRARY ID: 21064837
7. Kahaly G.J., Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101344. https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344.
8. Marx SJ. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1296-1301. https://doi.org/10.1210/jc.2017-02340

Информация об авторах

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7884-2433; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru.

Хрипун Ирина Алексеевна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828; email: khripun.irina@gmail.com.

Кузьменко Наталия Александровна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2767-4959; eLibrary SPIN: 3202-8648; email: natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Стрельцова Екатерина Михайловна, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2314-8764; email: ingalan8@mail.ru.

Петровская Екатерина Юрьевна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9466-0135; eLibrary SPIN: 1524-0930; email: kate.rostov@mail.ru.

Information about the authors

Sergey V. Vorobyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7884-2433; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru.

Irina I. Khripun, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828; email: khripun.irina@gmail.com.

Nataliya Kuzmenko, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2767-4959; eLibrary SPIN: 3202-8648; email: natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Ekaterina M. Streltsova, doctor; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2314-8764; email: ingalan8@mail.ru.

Ekaterina Yu. Petrovskaya, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9466-0135; eLibrary SPIN: 1524-0930; email: kate.rostov@mail.ru.