

Сочетание сахарного диабета у детей с другими эндокринными и соматическими заболеваниями аутоиммунного генеза

М.И. Мартынова, В.В. Смирнов, Л.В. Сапелкина, Е.М. Родионова, В.Ф. Пилютник

*Кафедра детских болезней лечебного факультета РГМУ,
Морозовская детская городская клиническая больница, Москва*

Многолетние наблюдения за детьми с эндокринной патологией свидетельствуют о частом сочетании поражения нескольких желез внутренней секреции, иногда проявляющихся одновременно, но чаще манифестируясь в течение определенного времени. Одной из наиболее частых причин такой патологии являются аутоиммунные поражения [6]. Убедительно доказан аутоиммунный генез сахарного диабета (СД 1 типа), болезни Грейвса, хронического тиреоидита, хронической надпочечниковой недостаточности, гипопаратиреоза, гипопизита. На значение аутоиммунного генеза указывает факт частого сочетания СД с другими аутоиммунными эндокринными и соматическими заболеваниями.

Полиэндокринопатии наиболее часто представляют комбинацию СД с патологией щитовидной железы (аутоиммунным тиреоидитом), хронической надпочечниковой недостаточностью, гипопаратиреозом. В предыдущие годы выделяли так называемый синдром Whiteker, объединяющий 3 вида патологии: гипопаратиреоз, гипокортицизм, генерализованный кандидоз. Эти проявления также называли "кандидо-эндокринным синдромом". Сочетание кандидоза с эндокринными нарушениями свидетельствует о дефекте клеточного звена иммунитета, что характерно для указанных выше эндокринопатий.

Представляется значимым положение о "синдроме айсберга", когда первым проявлением эндокринных нарушений может быть СД или гипопаратиреоз, реже патология щитовидной железы, а поражения других эндокринных желез или других органов и систем манифестируются в последующем [10].

О значительной частоте заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) у больных СД свидетельствуют работы J.Nabarro [11]. Определенный интерес представляют исследования [12], в которых определялись антитела к тиреоглобулину (АТТГ) и микросомальной фракции (тиреоидной пероксидазе — АТТПР) ЩЖ у 50 детей, больных СД, и у 437 здо-

ровых детей. АТТГ выявлены у 2% больных, АТТПР — у 22% детей, что оказалось значительно выше, чем у здоровых.

Ряд авторов [7] наблюдали сочетание СД с приобретенным гипотиреозом у 114 больных (0,19%), у 94 диабет предшествовал гипотиреозу, у 15 — вначале возник гипотиреоз и у 5 больных оба заболевания диагностированы одновременно. Авторы считают значимым аутоиммунный генез обоих заболеваний, о чем свидетельствует лимфоидная инфильтрация островков Лангерганса у больных, наличие у них аутоантител к инсулину, лимфоцитарный характер изменений в ЩЖ как следствие аутоиммунного тиреоидита с выходом в гипотиреоз и нередкие сочетания с другими аутоиммунными заболеваниями (болезнью Аддисона, пернициозной анемией и пр.)

W.Irvine [10] изучал содержание антител к цитоплазме клеток ЩЖ и париетальным клеткам желудка у 1054 больных СД и 871 здорового пациента. Наличие антител чаще выявлялось у больных СД, чем у здоровых. W.Hung и соавт. [9] считают, что частота гипотиреоза при диабете юношеского типа составляет 1-2%.

Описание развития у одного ребенка в возрасте 6 лет целиакии, в 12 лет — СД и в 14 — гипотиреоза подчеркивает общий аутоиммунный механизм в генезе всех трех заболеваний.

По данным наших предыдущих наблюдений, так называемая юношеская струма (диффузный нетоксический зоб) была выявлена у 49% всех обследованных детей, больных СД. О трудности диагностики приобретенного гипотиреоза у детей с СД сообщают Р.В.Ремизов, Т.Л.Кураева [4].

Одновременное начало тиреотоксического криза и манифестации СД описано у 5 больных [5] и рекомендуется скрининг с определением ТТГ в начале СД.

Hummel Michvel и соавт [8] наблюдали двух сестер с аутоиммунным полигландулярным синдромом, мать которых болела СД. У первой девочки в 9 мес обнаружены антитела к инсулину,

в 22 мес — антитела к ДГК; в 3 года — антитела к клеткам островковой ткани поджелудочной железы и тирозинфосфатазе. В 7 лет манифестировал СД, через 4 мес обнаружены АТ к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. У второй сестры антитела к инсулину, островковым клеткам и к ДГК выявились в возрасте 2 лет. В 4 года манифестировал СД, затем витилиго, АТ к ТГ и ТПО; в 8 лет установлен гипотиреоз.

Наши наблюдения [3] свидетельствуют о разных сроках выявления эндокринной патологии у детей.

У одного ребенка СД выявлен в возрасте полутора лет после ОРВИ, в 9 лет — узел щитовидной железы. С подозрением на рак щитовидной железы был оперирован. Гистологическое исследование ткани обнаружило зоб Хашимото.

У другой больной спонтанное развитие гипотиреоза возникло через 10 лет после манифестации СД и сопровождалось повышением уровня сывороточных — глобулинов до 25,6%.

У третьего больного мы наблюдали одновременное развитие в 14 лет СД и гипотиреоза с высоким титром антител к тиреоглобулину и отсутствием в сыворотке крови супрессорных популяций Т-лимфоцитов.

У мальчика 12 лет за 10 мес до манифестации СД был выявлен тиреотоксикоз с увеличением ЩЖ после перенесенной ОРВИ. У этого больного установлено снижение Т-супрессорной (4%) и повышение Т-хелперной (26%) функции лимфоцитов и увеличение содержания всех классов Ig в сыворотке крови.

Специальные исследования по состоянию регуляции иммунной системы проведены нами в предыдущие годы [2] у 11 детей с эндокринопатиями (СД, заболевания ЩЖ, парашитовидных желез и коры надпочечников). Все дети были разделены на 3 группы для дифференцированной оценки проводимых исследований. В 1-ю группу вошли 5 больных СД. Основному заболеванию у 4 детей предшествовали бронхиальная астма, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит и у 1 ребенка отмечалась аллергия на все виды инсулина при лечении СД; непосредственно перед манифестацией СД все дети перенесли за 2-4 нед ОРВИ. 2-ю группу составили 3 ребенка с диффузным токсическим зобом. У 2 из них сопутствующими состояниями были увеличение вилочковой железы и атопический дерматит. В 3-й группе наблюдались 3 ребенка с сочетанной эндокринопатией. У 2 больных СД сочетался с заболеваниями щитовидной железы, у 1 — с гипотиреозом, у другого — с гипертиреозом. У третьего ребенка СД предшествовали распространенный кандидоз на фоне увеличения вилочковой железы, гипопаратиреоз, тиреоидит, гипокортицизм, рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания.

У больных СД относительное и абсолютное количество лимфоцитов, Т-, В- и 0-клеток было в пределах нормы. Отмечалось умеренное снижение количества Т-супрессорных клеток и увеличение количества Т-хелперов.

Во 2-й группе больных (с патологией щитовидной железы) существенные изменения получены при анализе субпопуляций Т-клеток. Абсолютные и относительные показатели Т-супрессоров были бо-

лее чем вдвое ниже, чем у здоровых детей. Т-хелперная функция также оказалась сниженной при увеличении количества ТО-клеток.

В 3-й группе детей с сочетанной эндокринопатией выявилось резкое увеличение абсолютного и относительного количества ТО-клеток. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов показал, что супрессорные клетки в периферической крови у 2 детей отсутствовали, а у одного ребенка регистрировались в малом количестве. Клетки-хелперы определялись только у одного ребенка и количество их оказалось уменьшенным в 3 раза по сравнению с таковыми у здоровых.

Анализ количественных показателей различных иммунокомпетентных клеток у обследованных детей с изолированными или сочетанными эндокринопатиями дал основания констатировать иммунодефицитные состояния по Т-супрессорной функции.

Мы обратили внимание на частое сочетание СД с другими неэндокринными аутоиммунными заболеваниями. Выделена группа из 55 детей, у которых кроме СД имелись соматические иммунопатологические состояния. Среди этих больных (28 мальчиков и 27 девочек) 13 страдали аутоиммунными заболеваниями: дерматомиозитом, генерализованным псориазом, ревматоидным артритом, 2 — геморрагическим васкулитом, тромбоцитопенической пурпурой, инфекционно-аллергическим полиартритом, 3 — гломерулонефритом, 4 — ревматизмом. При этом у 6 из 13 детей аутоиммунные заболевания развились за 2-6 лет до СД, у 4 — одновременно с диабетом, у 3 — через 5-8 лет после манифестации СД. У остальных 42 из 55 детей были выявлены аллергические заболевания: у 13 — бронхиальная астма, у 14 — атопический дерматит, у 15 — аллергодерматоз на различные аллергены. Следует подчеркнуть, что бронхиальная астма у всех детей предшествовала СД; дерматит или аллергодерматозы почти с одинаковой частотой выявлялись с манифестацией СД.

Общая частота выявления аутоиммунных состояний при СД 1 типа оказалась значительно выше (5,2%), чем в популяции детей, не страдающих СД (0,48%, собственные данные). Сравнение частоты выявления различных иммунопатологических процессов у детей при СД и при врожденных иммунодефицитных состояниях (ИДС) показало наибольший удельный вес при СД (1:3,2) по сравнению с ИДС (1:5).

Морфологические исследования у умерших детей, страдавших СД, показали наличие полигланулярной недостаточности в 55,5% случаев при впервые выявленном СД и у 46,4% детей с текущим заболеванием. Морфологические изменения были обнаружены в яичниках у 87,5-90,9% погибших девочек, в ЩЖ — у 53,8-62,5% погибших детей, в надпочечниках — у 35,7 при впервые выявленном и у

14.2% при текущем СД.

В настоящее время выделены 2 основных иммуноэндокринных синдрома — аутоиммунный полигландулярный синдром (АПГС) 1-го и 2-го типа [1].

АПГС характеризуется классической триадой: хронической надпочечниковой недостаточностью, гипопаратиреозом и кандидозом кожи и слизистых оболочек. Проявляется чаще в детском возрасте как ювенильная семейная эндокринопатия. Первым проявлением обычно является кандидоз кожи и слизистых, чаще всего в сочетании с гипопаратиреозом, позднее появляются признаки надпочечниковой недостаточности. Иногда могут проходить десятилетия между первым и последующими симптомами заболевания у одного и того же больного.

Классической триаде болезни может сопутствовать патология других органов и систем: синдром мальабсорбции, недостаточность половых желез, реже хронический активный гепатит, заболевания щитовидной железы, пернициозная анемия и у некоторых больных — СД 1 типа.

АПГС 2-го типа считается наиболее частым вариантом иммуноэндокринных нарушений и характеризуется поражением 2 или более эндокринных органов с развитием гипокортицизма, гипер- или гипотиреоза (первичного), СД 1 типа, первичного гипогонадизма, миастении и стеатореи. Этим проявлениям нередко сопутствуют витилиго, алопеция, пернициозная анемия. Этиология неизвестна. Однако все заболевания, встречающиеся в комбинации АПГС 2-го типа, связаны главным образом с антигеном HLA-B8.

Наиболее частым вариантом АПГС-2 является синдром Шмидта, при котором аутоиммунным процессом поражены надпочечники и ЩЖ (по типу аутоиммунного тиреоидита). Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются симптомы хронической недостаточности коры надпочечников. Гипотиреоз у этих больных может быть скрытым. Однако у 38% больных обнаруживаются антитела к тиреоидной пероксидазе, у 11% — к тиреоглобулину. У 30% больных АПГС-2 протекает с СД 1 типа, у 7% обнаруживаются антитела к островковым клеткам; 17% больных имеют антитела к стероидпродуцирующим клеткам. АПГС-2 может сопровождаться атрофией зрительных нервов, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, идиопатическим несахарным диабетом с аутоантителами к вазопрессинпродуцирующим клеткам, синдромом множественных эндокринных опухолей, гипофизитом, псевдолимфомой, изолированным дефицитом АКГГ, опухолями гипофиза, склеродемой.

Главным отличием 1-го типа от 2-го являются кандидоз и развитие болезни в детском возрасте.

Однако наблюдения приводят нас к несколько

иным выводам, свидетельством чему являются описанные нами клинические примеры, приводимые ниже.

1. Девочка 11 лет поступила в нашу клинику по поводу начальных симптомов СД. С 1,5 лет страдает генерализованным кандидозом, с 2 лет — гипопаратиреозом, с 8 лет — аутоиммунным тиреоидитом с высоким титром антител к тиреоглобулину. При поступлении отмечены характерные жалобы и признаки СД; гликемия при поступлении — 500 мг%, глюкозурия — 5%. СД компенсирован умеренной дозой инсулина (0,8 ед/кг в сутки) на фоне диабетической диеты. В течение 30 лет больная получала 100 мг тиреоидина в сутки, признаков нарушения функции щитовидной железы не отмечалось.

Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов выявило отсутствие Т-супрессоров. Лечение левамизолом в дозе 2,5 мг/кг массы тела в сутки через день в течение 2 нед. значительно увеличило количество Т-супрессоров (31%). После отмены препарата был назначен преднизолон в связи с подозрением на аутоиммунный генез сочетанных эндокринных нарушений. Значительное улучшение наступило при увеличении дозы преднизолона до 60 мг/сут. При постепенной отмене препарата бурно развилась картина аутоиммунного миокардита и пульмонита, купировавшихся вновь назначением больших доз преднизолона на фоне комбинированной заместительной терапии эндокринных нарушений (инсулин, тиреоидин, препараты витамина Д).

Комплексная терапия дала определенный эффект: стабилизировалось общее состояние; исчезла судорожная готовность; уменьшилась в размерах щитовидная железа; отмечен рост волос на голове. Потребность в инсулине оставалась умеренной (0,6 ед/кг). Явления кандидоза не прогрессировали.

Больная периодически наблюдалась в клинике на протяжении 4 лет. На 14-м году жизни появились признаки гемопатии в виде гиперхромной анемии на фоне развития атрофического гастрита аутоиммунного генеза. К терапии добавлено лечение витамином В12, фолиевой кислотой, что способствовало компенсации пернициозной анемии.

Этот пример свидетельствует о сочетанных аутоиммунных поражениях как эндокринных желез, так и других органов при наличии генерализованного кандидоза и отсутствии симптомов гипокортицизма.

Следующий пример демонстрирует другие сочетания эндокринных и соматических нарушений аутоиммунной природы.

2. Мальчик 10 лет был переведен из Измайловской детской клинической больницы по поводу острого криза надпочечниковой недостаточности.

Ребенок наблюдался с рождения в связи с подозрением на врожденную гидроцефалию. Вес при рождении 3350 г, рост 50 см. С 5 мес жизни выявлены нормохромная анемия и увеличение вилочковой железы. В течение последующих лет страдал частыми конъюнктивитами, грибковым стоматитом, фарингомикозом, субатрофическим гастродуоденитом, В12-дефицитной анемией, хроническим энтероколитом.

В возрасте 8 лет поступил в клинику в тяжелом состоянии, обусловленном В12-дефицитной анемией, что подтверждено соответствующим гематологическим обследованием. Отмечались глоссит, грибковый стоматит. При эзофагогастродуоденоскопии подтвержден субатрофический гастрит. Обращал внимание бронзовый оттенок кожи.

Комплексная терапия — переливание эритроцитной массы, инъекции витамина В12, короткий курс преднизолона в дозе 2 мг/кг массы тела, симптоматические средства — способствовала достижению компенсированного состояния.

В 10 лет поступил повторно для обследования в связи с плохой прибавкой веса и отставанием в росте при удовлетворительных показателях гемограммы.

Кожные покровы имели землистый оттенок, темные круги под глазами. Слизистые полости рта яркие, атрофический глосит, язык малинового цвета, рецидивирующий афтозный стоматит. Отставание костного возраста от паспортного на 3 года. Печень + 3см, селезенка не увеличена, другие органы без изменений.

Внезапно 15.11 появились рвота после каждого приема пищи, слабость, угнетенное настроение. В ночь на 17.11 — потеря сознания с развитием острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Переведен в отделение реанимации, где выявлены электролитные нарушения: К — 6,5-7 ммоль/л, Na — 113 ммоль/л, Са — 0,9-1,0 ммоль/л. Установлен диагноз: криз надпочечниковой недостаточности.

В отделении реанимации находился с 17.11 по 1.12.99. Получал интенсивную терапию, в том числе внутривенное введение гидрокортизона; при улучшении состояния переведен на лечение преднизолоном. При переводе в нашу клинику продолжалась терапия гидрокортизоном, затем преднизолоном, на фоне которого выявилась потребность в назначении минералокортикоидов в связи с падением уровня натрия и увеличением уровня калия. Ребенку было назначено комбинированное лечение преднизолоном и кортинефом, что способствовало достижению удовлетворительного состояния и нормализации уровня электролитов сыворотки крови (натрий-136 ммоль/л, калий — 4,5 ммоль/л). Выписан домой с рекомендациями продолжать назначенное лечение под контролем эндокринолога, педиатра, гематолога и невропатолога.

Клинических и лабораторных данных, характерных для гипопаратиреоза, не выявлено.

Приведенные примеры свидетельствуют о возможности многочисленных разносторонних аутоиммунных поражений эндокринных и других органов, причем сочетание и последовательность появления

этих поражений не имеют у детей четкой очерченности 1 или 2 типов АПГС. Собственные наблюдения свидетельствуют о необходимости полного эндокринологического обследования всех больных детей при манифестации любого эндокринного заболевания с последующим наблюдением и направленным динамическим поиском признаков возможной полигландулярной недостаточности.

Литература

1. Бронштейн М.И., Старкова Н.Т. Полиэндокринопатии. Руководство — Клиническая эндокринология, под ред. Н.Т. Старковой. М., Медицина, 1996, 505-512.
2. Мартынова М.И., Цейтлер Б.В., Смирнов В.В. и др. // Педиатрия, 1981, № 6, с. 16-18
3. Мартынова М.И., Сапелкина Л.В., Смирнов В.В. и др. // Вопросы охр. мат. и дет., 1981, № 10, с. 23-27
4. Ремизов О.В., Кураева Т.Л. // Педиатрия, 1996, № 3, с. 90-91
5. Duun Elsebeth Hanson, Negaard Drite, Nerup Jorn., Ugeskr. Laeger, 1998, 160, 29, p. 4327-4330
6. Eisenbarth Y.S. The Immunoendocrinopathy syndroms // Williams Textbook of Endocrinology // Ed. Wilosny D., Foster D.W. — Philadelphia. — 1985 — p. 1290-1300
7. Janz K., Kozak J.P. et al. — Ardn. Intern. Med., 1974, v. 134, p. 430-433
8. Hummel Michvel, Bencolzer Peter, Rebo Wolfsand et.al. J. Diabet Care, 1998, 21, 9, p. 1573-1574
9. Hung W., August G.P., Ylasgow A.M. — Pediatrics, 1978, v. 61, p. 583-585
10. Irvin W.J. // Lancet, 1970. V. 2, p. 163
11. Nabarro J.D. // Diabetologia (berl.) // 1979, Bd. 16, p. 5-12
12. Nogaoka K., Nabeja N., Sacurami T. Et. al. — et. al. — Folia endocr. Jap., 1976, v. 52, p. 212-217