

Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит)

К.И. Табеева, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

В клинической практике имеют место эндокринные заболевания с симптомами нарушения функций нескольких эндокринных желез (гипо- или гиперфункции). Чаще всего причиной множественной патологии является аутоиммунное поражение двух и более эндокринных желез. У некоторых пациентов аутоиммунный процесс затрагивает также и неэндокринные ткани-мишени. При наличии у больного полиэндокринопатии необходимо учитывать взаимное влияние патологических процессов, что может существенно изменить типичную клиническую картину заболевания, маскируя или утяжеляя проявления дисфункции отдельных желез [3].

К полиэндокринопатиям относятся аутоиммунные полигландулярные синдромы и синдромы множественных эндокринных неоплазий [1].

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) — первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими заболеваниями аутоиммунного генеза [1, 4, 5].

Впервые в 1953 г. клиническая картина сочетания надпочечниковой недостаточности и пернициозной анемии была описана Томасом Аддисоном. В 1908 г. Claude и Gougerot предложили общую схему патогенеза этих состояний в статье «Insufficiency pluriglandulaire endocrinienne». В 1926 г. Шмидт описал сочетание надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного тиреоидита. В 1964 г. Карпентер расширил синдром, описанный Шмидтом, описав клиническую картину сочетания надпочечниковой недостаточности, аутоиммунного тиреоидита и инсулинзависимого сахарного диабета (СД). Первую классификацию АПС разработали в 1980 г. Neufeld и Blizzard; в эту классификацию входили 2 категории: аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа [7]. Позже было сделано дополнение в эту классификацию: аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа, который в отличие от АПС 1 и 2 не имеет проявления надпочечниковой недостаточности [6].

Клиническая классификация

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: сочетание гипопаратиреоза, слизисто-кожного кандидоза и первичной хронической надпочечниковой недостаточности. **Аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа:** синдром Шмидта — сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности

и первичного гипотиреоза [2]; синдром Карпентера — сочетание первичной хронической надпочечниковой недостаточности и СД 1 типа. **Аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа:** сочетание аутоиммунного заболевания щитовидной железы (ДТЗ, тиреоидит Хашимото) и СД 1 типа и/или пернициозной анемии, витилиго, алопеции. Этот синдром чаще встречается у женщин в возрасте 30–40 лет [6].

Выделяют также **АПС 3 А:** аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ДТЗ, или тиреоидит Хашимото) и СД 1 типа; **АПС 3 В:** аутоиммунное заболевание щитовидной железы и пернициозная анемия; **АПС 3 С:** аутоиммунное заболевание щитовидной железы и витилиго, и/или алопеция, и/или другие органоспецифические аутоиммунные заболевания.

К другим аутоиммунным заболеваниям относятся **органоспецифические:** первичный гипогонадизм (часто аутоиммунный оофорит), гипопитуитаризм, целиакия, миастения gravis.

Системные (органонеспецифические) аутоиммунные заболевания: саркоидоз, ревматоидный артрит, синдром Шегрена.

Другие заболевания: мальабсорбция, карциноидный рак желудка.

Представляем случай множественной аутоиммунной патологии с поражением эндокринных желез и неэндокринных органов: сочетание СД 1 типа, диффузного токсического зоба (ДТЗ) и хронического гломерулонефрита (ХГ), который может быть расценен как аутоиммунный полигландулярный синдром 3 типа.

Больная А, 46 лет, поступила с жалобами на жажду, снижение массы тела на 4 кг за 1 мес., наличие ацетона в моче, определяемого по тест-полоске как +++, повышенный уровень гликемии 30–35 ммоль/л.

Анамнез

В августе 2003 г. больная отмечала появление сильнейшей слабости, сердцебиения, жажды, сухости во рту, учащенного обильного мочеиспускания. Расценив данное состояние как проявления ДТЗ, которым пациентка страдает с 1999 г., к врачам не обращалась, самостоятельно увеличила прием мерказолила до 8 таблеток в день. В конце августа в состоянии кетоацидотической комы была госпитализирована в ГКБ №67 в реанимационное отделение, где ей был поставлен диагноз **сахарного диабета 1 типа**, была проведена дезинтоксикационная терапия и назначена ин-

тенсивная схема инсулинотерапии актрапидом и монотардом.

При выписке уровень глюкозы крови 8–9 ммоль/л. В конце сентября на фоне интенсивной схемы инсулинотерапии в суточной дозе 46 ЕД отмечает ухудшение состояния: повышение гликемии до 25 ммоль/л, появление ацетона в моче, снижение веса (за сентябрь 4 кг), в связи с чем в октябре 2003 г. обратилась в ЭНЦ РАМН.

Страдает **хроническим гломерулонефритом** с 1959 г. (с 2 лет); обострения: 1959 г. после перенесенной ангины; 1980 г. — во время беременности (получала преднизолон и азатиоприн). В 1999 г. обострение на фоне дебюта диффузного токсического зоба (получала преднизолон). В ноябре 2003 г. во время пребывания в Солнечногорской ЦРБ при обнаружении гематурии и однократного повышения уровня креатинина крови до 291 мкмоль/л состояние было расценено как обострение хронического гломерулонефрита, назначен преднизолон 20 мг в течение 2,5 нед. с постепенным снижением дозы и азатиоприн 1,5 мг. В 1983 г. проводилась пункционная биопсия почки (со слов больной), был подтвержден диагноз хронического гломерулонефрита. Обострения ХГ сопровождались массивной гематурией, протеинурией, а также подъемами АД до 140/100 мм рт.ст. (в 1959 г.), до 250/160 мм рт.ст. во время беременности (последний триместр), до 180/50 мм рт.ст. и ЧСС до 100–110 ударов в мин. (на фоне приема мерказолила и анаприлина АД снизилось до 120/80 мм рт.ст.). Вне обострений состояние удовлетворительное, АД 120–110/80–70 мм рт.ст.

Диффузный токсический зоб, эндокринная офтальмопатия, пароксизмальная мерцательная аритмия выявлены в 1999 г. Тогда пациентка отмечала «жар» во всем теле, сердцебиение, перебои в сердце, резь в глазах. При госпитализации был назначен мерказолил по 4 таблетки в день, преднизолон 20 мг, анаприлин. До октября 2003 г. (на протяжении 4 лет) больная принимала мерказолил по мере ухудшения самочувствия от 2 до 8 табл. в день.

Во время госпитализации в ЭНЦ РАМН 13.10.2003 пациентка переведена на пропил по 3 табл. в день с последующим увеличением дозы до 6 табл. в день с целью компенсации тиреотоксикоза и последующего проведения оперативного лечения ДТЗ. С начала ноября 2003 г. больная самостоятельно уменьшила дозу пропил до 3 табл. в день (в связи повышением уровня креатинина до 291 мкмоль/л). С 24.11.03. доза пропил увеличена до 6 табл. в день. 21.10.03 св. Т₄ 63,4 пмоль/л, ТТГ менее 0,1 мЕд/л (на 3 табл. пропил). 10.11.03 св. Т₄ 24,6 пмоль/л (на 6 табл. пропил), 03.12.03. св. Т₄ 26,2 пмоль/л (на 6 табл. пропил).

Наследственность по сахарному диабету, заболеваниям щитовидной железы и почек не отягощена. **Аллергоанамнез** не отягощен.

Гинекологический анамнез: менархе с 15 лет, менструальный цикл регулярный по 5 дней через 28 дней. Беременность I: 1 роды (вес ребенка — 1500 г), срок — 38–39 нед.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост — 175 см, вес — 63 кг. ИМТ — 20 кг/м². Кожные покровы бледные, влажные, отмечается ярко выраженный красный дермографизм. Подкожножировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Оволосение по женскому типу.

Границы легких в пределах нормы; дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 20 в мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет. АД 200/110 мм рт.ст. ЧСС 104 уд/мин. Пульсация на а. dorsalis pedis и aa. tibialis posterior удовлетворительные с обеих

сторон. Язык влажный, чистый. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень у края правой реберной дуги. Размеры по Курлову 9х8х7 см. При пальпации печень безболезненная. Симптом Ортенера отрицательный.

Область почек не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации неоднородная, плотная, увеличена до I ст. Глазные симптомы отрицательные. Отмечается тремор пальцев рук.

Гликемия при поступлении 26 ммоль/л, ацетон в моче «++++», HbA1c 10,7 %. Проводилась дезинтоксикационная терапия с внутривенным введением инсулина короткого действия. Отмечалась стойкая резистентность к вводимому инсулину. Для нормализации гликемии потребовалось введение инсулина короткого действия через каждые 2 ч на фоне введения инсулина пролонгированного действия утром и на ночь, суточная доза инсулина составляла 80 ЕД. У больной наблюдалась стойкая гипертензия на фоне терапии (с вовлечением препаратов из всех фармакологических групп гипотензивных средств).

Пациентка консультирована тиреологом, поставлен диагноз ДТЗ в стадии декомпенсации, эндокринная офтальмопатия (ЭОП) в стадии ремиссии. Было рекомендовано заменить мерказолил на пропил в дозе 3 табл. в день под контролем свТ₄ крови, а также оперативное лечение ДТЗ при компенсации тиреотоксикоза и сахарного диабета. В дальнейшем доза пропил была увеличена, но длительное время компенсации ДТЗ достичь не удавалось.

При стабилизации гликемии до 9–8 ммоль/л, АД до 150/90 мм рт.ст. по семейным обстоятельствам пациентка выписана под наблюдение врачей по месту жительства с целью дальнейшего наблюдения и подготовки к операции в ЭНЦ РАМН. За это время состояние пациентки ухудшилось: гликемия — до 30 ммоль/л, АД 250/110 мм рт.ст., св. Т₄ 26,9 пмоль/л ТТГ менее 0,1 мЕд/л (на фоне самостоятельного уменьшения дозы пропил до 3 табл.). На фоне подъема АД до 250/100 мм рт.ст. отмечалась массивная гематурия, увеличение уровня креатинина крови до 291 мкмоль/л. Врачами по месту жительства состояние было расценено как обострение ХГ, назначен преднизолон в дозе 20 мг, азатиоприн на протяжении 2 нед. с последующей постепенной отменой.

В ноябре 2003 г. пациентка повторно поступает в ЭНЦ РАМН для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Совместно с тиреологами, кардиологами, диабетологами, хирургами и нефрологами было принято решение о необходимости оперативного лечения по поводу ДТЗ по достижении компенсации сахарного диабета, тиреотоксикоза и стабилизации АД. При сочетании 3 тяжелых аутоиммунных заболеваний, утяжеляющих течение, считалось необходимым устранение хотя бы одного из них, в данной ситуации возможно было только устранение ДТЗ путем оперативного лечения. Больная консультирована в РНЦ (Обнинск), учитывая наличие тяжелой почечной патологии, проведение радиойодтерапии было признано нецелесообразным.

УЗИ щитовидной железы: ш.ж. — 24,5 мл., ЭХОграфические признаки диффузного токсического зоба в сочетании с узлом в правой доле, фокальными изменениями в обеих долях.

УЗИ органов брюшной полости, почек: гепатомегалия; деформация желчного пузыря; гипоплазия поджелудочной железы. Почки расположены типично, размеры в пределах нормы, структуры хорошо дифференцированы, без гидронефротических из-

менений и объемных патологических образований, паренхима неоднородная, толщина ее соответствует возрастной норме. Изменений костной плотности в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости не выявлено.

Консультация иммунолога. По данным иммунограммы, у больной имеет место тяжелая сочетанная аутоиммунная патология в активной стадии, выраженное снижение абсолютного количества НК-клеток с одновременным повышением относительного содержания Т-супрессоров и активированных В-лимфоцитов.

Рекомендована иммуносупрессивная терапия преднизолоном в дозе 20 мг.

АТ-ТПО – 932,7 МЕ/мл (0-100). HbsAg, anti HCV, anti HIV-1/HIV-2, RW – отрицательные.

ЭКГ – синусовая тахикардия с ЧСС 108-97 уд/мин., дыхательная аритмия. Нечеткое снижение сегментов ST V₅, V₆; изменения миокарда метаболического характера, изменения предсердного компонента.

Для стабилизации гликемии было необходимо многократное введение (8-9 раз в сутки) инсулина короткого действия вместе с инсулином пролонгированного действия утром и на ночь, суточная доза инсулина составляла 90-100 ЕД. Проводилась дезинтоксикационная терапия на начальных этапах.

На фоне пропицила в дозе 300 мг в день (6 табл.) у больной отмечалось постепенное снижение уровня св. Т₄ с периодическими подъемами: 25.11.03. св. Т₄ 26,9 пмоль/л, ТТГ менее 0,1 мЕд/л → 03.12.03. св. Т₄ 26,2 пмоль/л → 26.12.03. св. Т₄ 31,1 пмоль/л ТТГ менее 0,1 мЕд/л. → 13.01.04. св. Т₄ 26,8 (9,0-20,0) пмоль/л ТТГ <0,1 (0,25-3,5) мЕд/л. → 23.01.04. св. Т₄ 18,7 (9,0-20,0) пмоль/л. На фоне приема пропицила отмечалась тенденция к лейкоцитопении, что повлекло за собой назначение преднизолона в дозе 20 мг в сутки.

Учитывая появление массивной гематурии, лейкоцитурии, отсутствие протеинурии, пациентка консультирована нефрологом для уточнения диагноза и выбора тактики ведения больной.

Эпизод резкого ухудшения функции почек в ноябре 2003 г. был расценен как лекарственное поражение, а также как следствие мочевого инфекции (учитывая положительный эффект клафорана на мочевой синдром). Восстановление функции почек, отсутствие протеинурии, нормальный уровень белков сыворотки крови позволяли проведение оперативного вмешательства по поводу ДТЗ. Рекомендовано продолжить лечение преднизолоном в дозе 20 мг в сутки, добавить растительные уроантисептики (канефрон-Н) для профилактики мочевой инфекции.

В начале заболевания отмечалось нестабильное состояние гемодинамики, что требовало подбора гипотензивной терапии. На фоне приема кардуры по 2 мг 4 раза в день, тарки по 1 табл. 2 раза в день, норваска 10 мг АД стабилизировалось (130-140/80-90 мм рт.ст.). После длительного подбора терапии с компенсацией ДТЗ, стабилизации гемодинамики, а также углеводного обмена пациентка была прооперирована.

С 19.01.04 по 11.04.04. больная находилась в хирургическом отделении ЭНЦ РАМН. 03.02.04. проведена предельно субтотальная резекция щитовидной железы, послеоперационный период протекал без осложнений, голос не изменен, кашлевой толчок эффективный. Симптом Хвостека отрицательный с обеих сторон.

Таким образом, сочетание 3 аутоиммунных заболеваний утяжеляет течение, создает трудности в лечении. Следует отметить особенности самой пациентки – несвоевременное обращение к врачам, нежелание получать лечение по поводу тиреотоксикоза, что послужило причиной столь тяжелого состояния. Данный клинический случай относится к АПС 3-го типа: ДТЗ в сочетании с СД I типа на фоне аутоиммунного гломерулонефрита, это свидетельствует о разнообразии клинических проявлений данной нозологии.

Литература

1. Бронштейн М.И., Старкова Н.Т. // Руководство-клиническая эндокринология. Под ред. Н.Т. Старковой. М. Медицина 1996 г. 505-512.
2. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. // Пробл. эндокринол. 1997; 43 (5): 39-47.
3. Свириденко Н. Ю., Брижан М. В., Александрова Г.Ф. // Медицинский научный и учебно-методический журнал 2004 г. №19.
4. Эндокринология // Под ред. Н. Лавина. М., 1999., с 946-954.
5. Cihakova Daniela M.D. // Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I, II. – материалы Johns Hopkins University, 2004 г. www.webapps.jhn.edu
6. KoKo Aung, MD, MPH, FACP Associate Program Director, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Texas Tech University Health Sciences Center. Magdi Salmon, MD, Consulting Staff, Department of Internal Medicine, St Joseph's Hospital Services of Rhode Island. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I, II, III. – материалы с сайта www.emedicine.com/med/topic/ 2004 г.
7. Neufeld N et al. Two types of autoimmune Addison's disease associated with difference polyglandular autoimmune syndrome. Medicine 60:355 1981.