

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА ВТОРОГО ТИПА

Н.А. Петунина, Л.В. Трухина, Н.С. Мартиросян

ФГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ

Н.А. Петунина – доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Л.В. Трухина – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Н.С. Мартиросян – врач-эндокринолог.

В статье приводится клиническое наблюдение молодой женщины с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа, представленным первичной недостаточностью коры надпочечников и нарушением функции щитовидной железы. В ходе течения заболевания произошло изменение функциональной активности щитовидной железы со сменой гипотиреоза на тиреотоксикоз, что стало причиной резкой декомпенсации надпочечниковой недостаточности.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, гипотиреоз, гипертиреоз, надпочечниковая недостаточность.

A clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type 2

N.A. Petunina, L.V. Trukhina, N.S. Martirosyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

This article describes the case of a young woman with autoimmune polyglandular syndrome type 2, presented by the primary adrenal insufficiency and thyroid dysfunction. In the course of the disease there was a change of the thyroid functional activity from hypothyroidism to hyperthyroidism, which led to adrenal insufficiency decompensation.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome type 2, hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency.

Аутоиммунный полигландулярный синдром характеризуется аутоиммунным поражением нескольких эндокринных желез, которое может сочетаться с неэндокринными аутоиммунными расстройствами (соединительной ткани, гематологическими, желудочно-кишечными и другими поражениями). Наиболее часто встречается аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа (АПС-2). Основными его составляющими являются первичная надпочечниковая недостаточность, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (синдром Шмидта) и/или сахарный диабет 1-го типа (синдром Карпентера). Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ) представлены хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАИТ) и, реже, болезнью Грейвса (БГ). Другими компонентами АПС-2 могут быть: первичный гипогонадизм, миастения, целиакия, пернициозная анемия, алоpecia, витилиго, серозит. Распространенность синдрома в популяции составляет 1 : 20 000.

У женщин АПС-2 встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на 20–60 лет, чаще всего на третью и четвертую декады жизни. АПС-2 может возникать как спорадически, так и носить семейный характер, наблюдаясь у разных членов семьи в нескольких поколениях. 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, CTLA-4, RTPN22 и др. [2–4]. Кроме того, определенную роль в реализации генетических факторов, видимо, играет воздействие внешней среды, приводящее к нарушению толерантности иммунной системы. Так, показано, что конкурентность среди монозиготных близнецов составляет менее 100%. Диагностика АПС-2 основывается на функциональных исследованиях, подтверждающих

гипо- или гиперфункцию эндокринной железы, и определении органоспецифических антител, характерных для отдельных синдромов. Зачастую первым заболеванием манифестирует надпочечниковая недостаточность. Последующие заболевания могут развиваться через длительные промежутки времени, годы и даже десятилетия. Проявлению клинической картины компонентов АПС-2 часто предшествует длительный латентный период, характеризующийся присутствием циркулирующих органоспецифических аутоантител, представляющих собой прогностический маркер развития того или иного аутоиммунного заболевания. В то же время отсутствие антител не исключает риска развития какого-либо из компонентов АПС-2.

Мы приводим клиническое наблюдение молодой женщины с первичной недостаточностью коры надпочечников и нарушением функции щитовидной железы в рамках АПС-2.

Пациентка N., 35 лет, поступила в ГКБ № 67 с жалобами на тошноту, многократную рвоту желудочным содержимым, не приносящую облегчения, сердцебиение, повышение артериального давления при самоконтроле до 160 и 90 мм рт.ст. на фоне нарастающей резкой общей слабости. Из анамнеза известно, что считает себя больной с 2009 года, когда впервые отметила потемнение кожных покровов. В последующем появились и стали нарастать общая слабость, стойкая артериальная гипотензия до 80 и 60 мм рт.ст. Изначально симптомы были расценены как проявление сосудистой дистонии. Развитие резкой слабости, тошноты, неоднократной рвоты стало причиной госпитализации в ГКБ № 68. При гормональном исследовании крови выявлено: ТТГ – 10,53 мкМЕ/мл (0,25–3,3), св. Т₄ – 12,4 пмоль/л (10–25), АТ к ТПО – 24,0 Ед/мл (менее 30), АТ к ТГ – 75,7 МЕ/мл (менее 100), кортизол – 13,9 нмоль/л (180–650), АКТГ – 2203 пг/мл.

Пациентке был поставлен диагноз: первичная надпочечниковая недостаточность, хронический аутоиммунный тиреодит, первичный гипотиреоз. Назначено лечение: гидрокортизон 5 мг/сут, флудрокортизон 0,05 мг/сут, левотироксин 50 мкг утром, с положительным терапевтическим эффектом. В последующем доза гидрокортизона была увеличена до 10 мг, левотироксина – до 67,5 мкг, такую медикаментозную терапию пациентка принимала в течение двух лет. При плановом лабораторном контроле в декабре 2011 года определен ТТГ ниже нижней границы референсного диапазона, после чего доза левотироксина была постепенно снижена вплоть до полной отмены. В тот же период времени пациентка стала отмечать нарастание общей слабости, потемнение кожных покровов, сердцебиение, похудание. В связи с вышеуказанными жалобами 10 января 2012 года бригадой скорой медицинской помощи госпитализирована в ГКБ № 67.

При осмотре: ИМТ 20,9 кг/м². Кожные покровы смуглые, гиперпигментация кожных складок ладоней, пигментация верхних век. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, не увеличена, лимфатические узлы не пальпируются. Глазные симптомы: нистагм и нарушение конвергенции. Тремор пальцев рук. Артериальное давление 100 и 70 мм рт.ст., ЧСС 110 в минуту. На основании данных анамнеза, объективного обследования пациентке был выставлен предварительный диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, декомпенсация; болезнь Грейвса, манифестный неосложненный тиреотоксикоз. В ходе обследования выявлена тенденция к снижению уровня гликемии до 3,0 ммоль/л, гиперкалиемия 5,4 ммоль/л, гипонатриемия 132,9 ммоль/л, гипербилирубинемия 36,3 мкмоль/л за счет прямого билирубина 7,0 мкмоль/л. При гормональном исследовании: ТТГ – 0,011 мкМЕ/мл (0,4–4,0), св. Т₄ – 44,41 пмоль/л (7,86–14,41), АТ к рТТГ – 6,82 Ед/л (менее 1), АТ к ТПО – 68 МЕ/мл (20,0–100,0), кортизол – 6 нмоль/л (170–720). По данным УЗИ ЩЖ паренхима гипоэхогенна, неоднородна, кровоток при ЦДК усилен, объем 12,97 см³. Полученные данные гормонального и инструментального обследования подтвердили предварительный диагноз. На фоне проводимого лечения (инфузии гидрокортизона с последующим переводом на пероральный прием 15 мг/сут, тиамазол со стартовой дозы 30 мг/сут, флудрокортизон 0,05 мг/сут) состояние пациентки улучшилось.

Таким образом, у нашей пациентки имелось сочетание первичной надпочечниковой недостаточности и аутоиммунного заболевания ЩЖ. На момент манифестации АПС-2 у пациентки был диагностирован гипотиреоз, по поводу чего в течение двух лет она принимала левотироксин с заместительной целью в дозе 67,5 мкг/сут. В дальнейшем у больной развился тиреотоксикоз, что и стало причиной резкой декомпенсации надпочечниковой недостаточности.

БГ и ХАИТ представляют собой два основных аутоиммунных заболевания щитовидной железы. В литературе описаны случаи их сочетания. Манифестация БГ на фоне ранее диагностированного ХАИТ встречается крайне редко [1, 5–11]. Впервые такое течение болезни было описано Н.Е. Zellman и С.Е. Sedgwick в 1966 году [11]. До настоящего времени нет единой точки зрения относительно патогенеза развития тиреотоксикоза у больных с гипотиреозом. Проявление гипертиреоза объясняли либо изменением функциональной активности антител к рТТГ, либо изменением чувствительности тиреоидной ткани к этим антителам [1, 5, 6]. В литературе нам встретилось исследование с описанием пациентов, у которых наблюдалось несколько циклов со смешанной тиреоидной статуса. Всем пациентам измеряли

уровень общих антител к рТТГ (ТВИ) радиорецепторным методом и антител, стимулирующих ЩЖ (TSI), биологическим методом. При этом в гипертиреоидную фазу определялись и ТВИ-, и TSI-антитела, а в гипотиреоидную фазу – только ТВИ-антитела (авторы предполагали, что это тиреоблокирующие антитела) [7]. Таким образом, существуют два типа антител к рТТГ – тиреостимулирующие и тиреоблокирующие, которые конкурентно связываются с рецептором ТТГ. Вместе они представляют собой иммуноглобулины, подавляющие связывание ТТГ (ТВИ). На сегодняшний день доступные для клинической практики лабораторные методики определяют общий уровень антител к рТТГ, как стимулирующих, так и блокирующих, и не позволяют выявить их функциональную активность. Однако существуют биологические методы определения тиреостимулирующих (TSAб) и тиреоблокирующих (TSBAб) антител к рТТГ, основанные на их способности активировать или блокировать ТТГ-стимулированный синтез циклического аденозинмонофосфата в культуре клеток [9]. Данные методики трудоемки, дорогостоящи и используются только в исследовательских целях. Таким образом, одним из возможных объяснений развития тиреотоксикоза у больных с гипотиреозом является колебание относительных уровней стимулирующих и блокирующих антител к рТТГ, причина этих изменений неизвестна. Антитела к рТТГ определяются в 80–100% случаев БГ и только в 10% ХАИТ. В последнем случае, видимо, определяются блокирующие антитела, приводящие к гипотиреозу и атрофической форме ХАИТ. Стимулирующие антитела причастны к развитию гипертиреоза и зоба при БГ [7].

Вероятнее всего, в случае нашей пациентки на первом этапе течения болезни процесс развивался по типу атрофической формы ХАИТ вследствие воздействия тиреоблокирующих антител, а манифестация тиреотоксикоза обусловлена изменением функциональной активности антител к рТТГ в пользу тиреостимулирующих.

Пациенты с АПС-2 должны быть предупреждены о симптомах заболеваний, высокий риск которых они имеют. В связи с возможным большим промежутком времени между манифестацией первого заболевания и развитием последующих эндокринопатий представляется необходимым регулярное обследование пациентов с АПС. М. Dittmar и G. Kahaly рекомендуют функциональный скрининг пациентам с аутоиммунной патологией какой-либо эндокринной железы (ТТГ, ФСГ, ЛГ, св. Т₄, тестостерон, эстрадиол, утренний кортизол и глюкоза, натрий, калий) на АПС каждые 3 года до достижения 75-летнего возраста, а при наличии отклонений – серологичес-

кий скрининг (АТ к ТПО, рТТГ, GAD, IAA, 21-гидроксилазе и транслгутаминазе). Авторы считают также целесообразным проведение функционального скрининга родственников первой линии родства пациентов с АПС-2 [2, 4]. Лечение АПС-2 включает компенсацию выявленных нарушений функции эндокринных желез. При подозрении на гипотиреоз следует помнить о возможной сопутствующей надпочечниковой недостаточности, поскольку заместительная терапия гипотиреоза должна проводиться только после исключения или компенсации недостаточности функции коры надпочечников.

Данный случай демонстрирует сочетание нескольких эндокринопатий и возможность динамичного и потенциально переменного течения аутоиммунных заболеваний ЩЖ. В практике авторов это не единичное наблюдение перехода гипотиреоза в гипертиреоз, в том числе с неоднократной сменой фаз, описание одного из них приведено подробно. Таким пациентам, по нашему мнению, рекомендовано радикальное лечение болезни Грейвса, так как консервативная терапия осложнена непрогнозируемым течением аутоиммунного процесса и сменой фаз тиреотоксикоза и гипотиреоза.

В настоящее время отсутствует патогенетическая терапия аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, ведение таких больных вызывает затруднения и требует динамического контроля тиреоидного статуса. Однако ведутся исследования с применением иммуномодуляторов в лечении БГ, в том числе препарата ритуксимаб, представляющего собой синтетические химерные моноклональные антитела, специфичные к CD20-антигену пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Препарат воздействует на иммунологические механизмы развития БГ, вызывая истощение В-клеток, как циркулирующих, так и в органах-мишенях, таких как щитовидная железа.

Список литературы

1. Bhandarkar S.D., Retnam V.J. Hyperthyroidism following hypothyroidism. J. Postgrad. Med. 1980; 26 (1): 90–94.
2. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (7): 2983–2992.
3. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350 (20): 2068–2079.
4. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. Eur. J. Endocrinol. 2009; 161 (1): 11–20.
5. Kang B.H. Changes in thyroid-stimulating and TSH-binding inhibitory activities in a patient who developed hyperthyroidism due to Graves' disease following primary hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 1986; 25 (5): 519–525.
6. Kasagi K., Konishi J., Iida Y., Mori T., Torizuka K. Changes in thyroid-stimulating and TSH-binding inhibitory activities in a patient

- who developed hyperthyroidism due to Graves' disease following primary hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1986; 25 (5): 519–525.
7. *Lesho E., Jones R.E.* Hypothyroid Graves' disease. *South Med. J.* 1997; 90 (12): 1201–1203.
 8. *Osorio-Salazar C., Lecomte P., Madec A.M., Baulieu J.L.* Basedow disease following autoimmune primary hypothyroidism. Apropos of 7 cases. *Ann. Endocrinol.* 1994; 55 (5): 185–189.
 9. *Takasu N., Matsushita M.* Changes of TSH-stimulation blocking antibody (TSBAb) and thyroid stimulating antibody (TSAb) over 10 years in 34 TSBAb-positive patients with hypothyroidism and in 98 TSAb-positive Graves' patients with hyperthyroidism: Reevaluation of TSBAb and TSAb in TSH-receptor-antibody (TRAb)-positive patients. *J. Thyroid. Res.* 2012: 182176.
 10. *Takasu N., Yamada T., Sato A. et al.* Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1990; 33 (6): 687–698.
 11. *Zellman H.E., Sedgwick C.E.* Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease coincidental occurrence. *Lahey Clin. Foundation Bull.* 1966; 15: 53–58.