

*Р. С. Тишенина*

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского*

## АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Из 61 больного с гипокортицизмом у 36 идентифицированы аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС): АПС 1 типа у одной пациентки с доказанной мутацией R257X AIRE-гена; АПС 2 типа у 33 (синдром Шмидта с гипотиреозом у 29, с тиреотоксикозом у 4; синдром Карпентера у 4); АПС 3 типа у 2; АПС 4 типа – изолированный гипокортицизм у 25. Определение показателей экскреции свободного и конъюгированного кортизола, альдостерона в суточной моче, активности ренина и АКТГ в плазме крови помогает в оценке медикаментозной компенсации гипокортицизма, в подборе доз гидрокортизона (кортефа) и кортинефа.

**Ключевые слова:** аутоиммунные полигландулярные синдромы, определение в моче свободного, конъюгированного кортизола, альдостерона, в плазме активности ренина, АКТГ.

Полигландулярные синдромы – группа заболеваний, объединенных на основании клинических проявлений нарушений функции нескольких эндокринных желез. В 1926 г. М. Schmidt описал клиническое наблюдение: сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) нетуберкулезной этиологии и гипотиреоза. К 1980г. накоплены данные доказывающие, что причиной снижения функции нескольких эндокринных желез у одного пациента является аутоиммунный процесс. Выделено 4 типа АПС (Betterle С. et al., 2002). АПС I типа – сочетание хронического кожного кандидоза, первичной хронической надпочечниковой недостаточности (I-ХНН), гипопаратиреоза и других аутоиммунных поражений органов. АПС 2 типа - подразделяется на 2 подтипа: подтип А – синдром Шмидта: сочетание I-ХНН с гипотиреозом и реже с гипертиреозом. Другие клинические аутоиммунные заболевания встречаются реже, чем при АПС I типа. Подтип Б – синдром Карпентера: сочетание I-ХНН, гипотиреоза и сахарного диабета. АПС 3 типа – сочетание аутоиммунного тиреоидита (АИТ) с другими заболеваниями эндокринной системы при отсутствии I-ХНН. АПС 4 типа – изолированная аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (I-ХНН), подразделяется на 2 подтипа: подтип А I-ХНН ассоциированная с гипогонадизмом и другими аутоиммунными заболеваниями неэндокринного генеза, подтип Б – изолированная аутоиммунная I-ХНН при отсутствии других аутоиммунных заболеваний.

**Цель исследования:** изучение возможностей лабораторных методов, объективизирующих медикаментозную компенсацию эндокринных желез у больных с разными типами АПС на амбулаторном этапе лечения.

### Материал и методы

Под наблюдением находится 61 больной в возрасте от 19 до 76 лет с 1-ХНН. Ежегодно определяли: общий анализ крови, мочи, расширенный спектр биохимических анализов с обязательным определением электролитов, глюкозы. Биохимические анализы выполнялись на автоматических анализаторах «НІТАСНІ» 911, 912, «OLIMPUS AU» 680. В сыворотке крови определяли содержание кортизола, альдостерона, ДГЭА-с, ТТГ, Т4, Т3, анти-ТПО, анти-ТГ, по показаниям – инсулин, С-пептид, HbA1c. В плазме крови определяли АКТГ, активность ренина (АРП), по показаниям паратиреоидный гормон. В суточной моче определяли РИА-методами показатели экскреции свободного и конъюгированного кортизола, альдостерона. Два последних – разработаны Р. С. Тишениной и соавторами. Определение гормонов осуществляли РИА, ИРМА методами, в последние годы отдельные показатели иммунохемилюминисцентными методами на автоматическом анализаторе «IMMULITE 2000». HbA1c – рефересным методом на анализаторе Д-10, фирмы BIO-RAD. У больных с гипокальциемическим синдромом для подтверждения диагноза АПС-I в «Медико-генетическом научном центре» (лаборатория наследственных болезней обмена) методом ДНК-диагностики исследовали мутации AIRE-гена. Забор крови осуществлялся строго натощак в 9–10 час. утра. Пациентам с АД 100/70 мм рт. ст., с плохим самочувствием, с предстоящей дальней дорогой, за 3–4 час. до сдачи крови, рекомендовали прием простого белого хлеба, сухек, сладкого чая, обычной воды по потребности. Специально выделены два наблюдения.

**Пациентка И.**, 1963 г. р., наблюдается с 17.11.2004 г. Первые симптомы АПС появились в юношеском возрасте, в 17 лет-тотальная алопеция, с 24 лет – дисменорея, с 39 лет – по типу

олигоопсоменореи, в 35 лет – диагностирован первичный гипотиреоз, с 32 лет – потемнение кожных покровов, в 40 лет диагностирован гипокортицизм, с 34 лет – судорожные подергивания голеней и кистей рук, ларингоспазм, в 40 лет положительные симптомы Труссо и Хвостека, в биохимическом анализе – гипокальциемия (Ca общ. – 1,6; Ca<sup>+2</sup> – 0,62 ммоль/л; гиперфосфатемия (P<sub>неорг.</sub> – 1,95 ммоль/л), концентрация ПТГ 18 пг/мл, впервые определенная на фоне лечения гипокальциемии. Уровень АКТГ (16,8–24,2 пмоль/л) повышен, кортизола крови снижен (12–20 нмоль/л и ДГЭА – с 0,03 мкмоль/л). Незначительно понижен уровень экскреции конъюгированной фракции кортизола 167 (норма 210–640) нмоль/сутки, при нормальном уровне экскреции свободного кортизола 198 (норма 80–250 нмоль/сутки). Сбор мочи на фоне приема преднизолона (1 табл. в 7 час, вторая – в 13 час.). Уровень ТТГ незначительно повышен – 7,37 мкЕд/л, при нормальных показателях T<sub>4св</sub> – 21,7 пмоль/л, T<sub>3</sub> – 3,8 пмоль/л, и при незначительном повышении антител к ТПО – 55 Ед/мл. На основании выявленной в гомозиготном состоянии частной мутация R257X AIRE-гена, подтвержден диагноз АПС-1 типа: Первичная надпочечниковая недостаточность I-ХНН – средней степени тяжести. Гипопаратиреоз. Гипотиреоз. Алопеция. Хронический атрофический гастрит. Лечение: В связи с отсутствием медикаментозной компенсации I-ХНН на приеме преднизолона пациентка амбулаторно переведена на 3-х разовый прием кортефа (15 мг до 7 час., 7,5 мг – 12–14 час., 5 мг в 19–20 час.) и одноразовый прием кортинефа 0,025 мг. При следующих посещениях на основании повышенного уровня активности ренина плазмы (АРП) и АКТГ, нормальных показателях экскреции свободного кортизола (137,125 нмоль/сутки) дозу кортефа увеличили (20–10–5 мг). Гиперпаратиреоз компенсировали приемом Са-Д3-никомед по 2–3 табл. в сутки и увеличением тахистина с 10 до 16 капель или АТ по 10–15 капель). После медикаментозной компенсации гипокортицизма, доза L-тироксина была увеличена до 100 мкг, что в последствие сопровождалось субкомпенсацией гипокортицизма и повышением концентрации АКТГ 24,2 пмоль/л. В 2006 г. диагностировано лимфопролиферативное заболевание, лечение у гематолога, с 2008 г. ремиссии В этот период выявлено повышение титела к ТПО с 8,3 до 85 Ед/мл, снижение уровня кортизол крови до 23 нмоль/л до приема кортефа, уровень экскреции св. кортизола 77 нмоль/сутки – нижняя граница нормы, уровень АКТГ незначительно повышен 14,7 пмоль/л, АРП 13 нг/мл/час превышает в 2 раза норму, альдостерона крови – нижняя граница нормы, натрия в норме, тогда как уровень калия резко повысился 6,7 ммоль/л, при нормальной концентрации натрия. Несмотря на нормальные показатели

кальция общего и ионизированного, содержание фосфора оказалось повышенным 2,4 ммоль/л (пациентка отметила легкие судорожные подергивания мышц рук). Лечение: уменьшение дозы L-тироксина до 75 мкг, вечернюю дозу кортефа увеличили до 7,5 мг. Через 2 месяца уровень кортизола в крови нормализовался – 278 нмоль/л, экскреция свободного кортизола 134 пмоль/сутки, конъюгированного – 416 нмоль/сутки. Самочувствие удовлетворительное. Медикаментозная компенсация I – ХНН. С 2009 г. часто отмечалась субкомпенсация. 2010 г. – декомпенсация гипотиреоза (уровень ТТГ с 2,65 поднялся до 15,2 мкЕд/мл), повышение антител к ТПО (с 55 до 133 Ед/мл). Судя по нормальным показателям электролитов, глюкозы, экскреции свободного кортизола 183, 299 (норма 90–250) нмоль/сутки, кортизола крови (271 нмоль/л) на приеме кортефа, казалось, что компенсация гипокортицизма достигнута, однако повышение показателей АРП (16 нг/мл/час), АКТГ (до приема кортефа 49,7 пмоль/л) при незначительном снижении конъюгированного кортизола 118 (норма 210–640) нмоль/сутки, указывали на субкомпенсацию гипокортицизма, увеличение дозы кортефа до 5 мг на ночь, при очередном обследовании показали резкое повышение кортизола в крови и его экскреции, в связи с чем дозу кортефа снизили на 2,5 мг. Таким образом, дозы взаиморецепроных препаратов (ГКС и препаратов кальция) осторожно изменяли в ту или другую стороны, чаще компенсация I-ХНН достигалась снижением дозы L-тироксина до 75 мкг.

В 1964 г., Carpenter at al., сообщили о пациентах с синдромом Шмидта, у которых диагностирован сахарный диабет 1 типа. С этим синдромом под нашим наблюдением находилось 4 женщины. Дебют заболевания у всех после 40 лет.

**Пациентка Б.**, 1939 г. р., в период Великой отечественной войны узник концлагеря. В 44 года и 58 лет перенесла операции по поводу узлового зоба и его рецидива. В 66 лет – выявлен СД, который, согласно возрасту отнесен ко 2-типу, было назначено безуспешное лечение манилином (глюкоза 12,2 ммоль/л, HbA1c – 11,3%). В 59 лет по месту жительства был поставлен диагноз «Бронзовая болезнь», лечение не получала. Только через 10 лет, в возрасте 68 лет, в состоянии декомпенсации гипокортицизма была направлена в МОНКИ. При обследовании выявлен повышенный уровень антител к инсулину. Был поставлен диагноз: АПС-2, синдром Карпентера. После диагностирования I-ХНН и назначения 3-х разового приема кортефа 15–10 мг утром, 10–5 мг в обед, 5–2,5 мг вечером с ежедневным приемом кортинефа 0,05 мг в сутки получен хороший эффект. Послеоперационный гипотиреоз с аутоиммунным компонентом компенсировался на приеме 50 мкг эутирокса. Сахарный диабет 1 типа, средней степени тяжести,

в фазе медикаментозної декомпенсації. Після отмены манинила и перевода на инъекции Хумулина МЗ: 10-16-20 Ед утром и 8-14 Ед вечером, с двух разовым приемом сиофора 850 достигнуть компенсации СД также не удалось. Суточные колебания глюкозы от 5,6 до 11,9 ммоль/л, только один раз с помощью жесткой диеты удалось снизить уровень HbA1C до 7,8%, в остальные периоды этот показатель не опускался ниже 9,0-9,8%. При нерезко выраженной гипогликемии уровень АКТГ иногда резко повышался, достигнув однажды 141,8 пмоль/л, пришлось вечернюю дозу кортефа заменить на 0,5 мг преднизолона. Наблюдение продолжается.

### Результаты и обсуждение

На основании клинических симптомов, лабораторных показателей, выделены следующие группы больных: АПС 1 типа у одной пациентки; АПС 2 типа: синдром Шмидта – у 33 больных (25 женщин: 21 с гипотиреозом и 4 с гипертиреозом, 4 мужчин с гипотиреозом); синдром Карпентера – 4 пациентки; АПС 3 типа у 2-х больных, АПС 4 типа у 25 больных. К основным симптомам 1-ХНН у обследуемых нами больных АПС, относятся: гиперпигментация кожных покровов, открытых частей тела (от шоколадных оттенков до черного цвета), либо очаговая гиперпигментация слизистых, послеоперационных рубцов, суставов; мышечная слабость, гипотония разной степени выраженности, ортостатическая гипотензия, повышенная потребность в соленой пище, повышенный диурез (3-4 л). Большинству пациентов диагноз I-ХНН выставлялся от 2-х до 10 лет после появления гиперпигментации. У отдельных пациентов наблюдали симптомы, свойственные аутоиммунным заболеваниям: алопеция и витилиго. У большинства пациентов дебют заболевания сопровождался резкой слабостью до потери сознания. Нами диагноз гипокортицизма подтверждался, если результаты содержания кортизола в крови ниже 80 нмоль/л, а экскреция свободного кортизола за сутки менее 80 нмоль/сутки, конъюгированного кортизола ниже 150 нмоль/сутки, альдостерона ниже 1,2 мкг/сутки. При уровне кортизола в крови от 81 до 150 нмоль/л диагноз ХНН вероятен, при 151-500 нмоль/л – сомнителен, выше 525-550 нмоль/л исключается. На основании повышен-

ного уровня АКТГ в плазме крови подтверждался диагноз 1-ХНН. Необходимо подчеркнуть, что при всех типах АПС встречаются резко повышенные уровни АКТГ (15,8-47,9-225-760 пмоль/л) как на этапе диагностики до назначения заместительной терапии глюкокортикостероидами (ГКС), так и на этапах лечения при декомпенсации 1-ХНН. При пониженных цифрах АД, гипонатриемии наблюдали повышенные уровни активности ренина плазмы (АРП) как на этапе диагностики, так и на этапах лечения, что согласуется с пониженной минералокортикоидной функцией надпочечников, оцениваемой по показателям резко сниженной экскреции альдостерона до 0,01 при норме 1,4-20 мкг/сутки.

АПС 1 типа, в отличие от других типов АПС, манифестирует в детском возрасте. АПС 1 типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Генетическим маркером являются многочисленные мутации в гене- AIRE. Синтезируемый геном белок принимает участие в регуляции аутоиммунного ответа. Первым симптомом АПС 1 типа у детей может быть кожно-слизистый кандидоз, симптомы которого выявляются от 1 месяца до 5-10 лет, остальные симптомы развиваются постепенно, могут возникать во второй и третьей декадах жизни.

### Выводы

При АПС компенсация 1-ХНН достигается быстрее при 3-кратном приеме препаратов гидрокортизона в сочетании с одноразовым приемом минералокортикоида – кортинеффа. При одновременном назначении глюкокортикостероидов (ГКС) и препаратов кальция следует учитывать их реципрокное взаимодействие, а также потенцирующее влияние тиреоидных гормонов на метаболизм ГКС. Вопрос о лечении сахарного диабета 1 типа при АПС только инсулинами или из-за опасности гипогликемии предпринимать комбинированное лечение с включением сахароснижающих препаратов требует дальнейшего изучения. У пациентов с артериальной гипертензией не показан прием препаратов с ангиотензинпревращающим эффектом, т. к. повышение уровня ангиотензина при гипокортицизме – адаптационнокомпенсаторное, предохраняющее от развития гипотонии при снижении минералокортикоидной функции коры надпочечников.

*Стаття надійшла до редакції: 25. 07. 2013*

**Р. С. Тишеніна**

*Московський обласний науково-дослідний клінічний інститут ім. М. Ф. Володимирського*

## АУТОІМУННІ ПОЛІГЛАНДУЛЯРНІ СИНДРОМИ

З 61 хворого з гіпокортицизмом у 36 ідентифіковані аутоімунні полігладулярні синдроми (АПС): АПС 1 типу у однієї пацієнтки з доведеною мутацією R257X AIRE-гена; АПС 2 типу у 33 (синдром Шмідта з гіпо-

тиреозом у 29, з тиреотоксикозом у 4; синдром Карпентера у 4); АПС 3 типу у 2; АПС 4 типи – ізольований гіпокортицизм у 25. Визначення показників експреції вільного і кон'югованого кортизолу, альдостерону в добовій сечі, активності реніну і АКТГ в плазмі крові допомагає в оцінці медикаментозної компенсації гіпокортицизму, в підборі доз гідрокортизону (Кортеф) і Кортинеффу.

**Ключові слова:** аутоімунні полігландулярні синдроми, визначення в сечі вільного, кон'югованого кортизолу, альдостерону, в плазмі активності реніну, АКТГ.

**R. S. Tishenina**

*Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute. M. F. Vladimirsky*

## AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROMES

Out of 61 patients with adrenalocortical insufficiency, 36 were diagnosed with Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS): APS 1 type – mutation R257X of AIRE-gene was found in 1 patient; APS 2 type – 33 patients (Schmidt's syndrome – 29, Karpenters syndrome – 4); APS 3 type – 2 patients; APS 4 type (Isolated Addison's disease – AD) – 25 patients. Measurement of urinary free and conjugated cortisol, and aldosterone, plasma renin activity, ACTH may help determine the appropriate dose of hydrocortisone and fludrocortisones.

**Keywords:** autoimmune polyendocrine syndromes, measurement of urinary free and conjugated cortisol, and aldosterone, plasma rennin activity, ACTH.