

**iEJ**<sup>®</sup>

ISSN 2224-0721 (print)  
ISSN 2307-1427 (online)

International journal of endocrinology



**МІЖНАРОДНИЙ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ  
ЖУРНАЛ**

Том 16, № 8, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



[www.mif-ua.com](http://www.mif-ua.com)

**Том 16, № 8, 2020**

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

**8**

Шкала Л.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## Особенности клинических проявлений и лечения синдрома Шмидта

**Резюме. Актуальность.** Наиболее часто встречается аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа. Представляет интерес развитие и течение синдрома Шмидта, что требует всесторонней диагностики ввиду сочетания нескольких аутоиммунных эндокринопатий и рациональной терапии. **Цель:** проанализировать особенности клинических проявлений и лечения аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа на конкретном примере. **Материалы и методы.** Для рассмотрения представлен наблюдаемый нами клинический случай синдрома Шмидта у пациентки 36 лет. Имели место первичная надпочечниковая недостаточность с аутоиммунным процессом к 21-гидроксилазе и наличие аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза. **Результаты.** В клинических проявлениях заболевания доминировали синдромы гипотензии, общей и мышечной слабости, гиперпигментации, потери массы тела, диспептических расстройств, усугубившиеся в результате присоединения вирусной инфекции, на фоне отека синдрома. Дополнительное обследование выявило значительное повышение адренокортикотропного гормона, ренина, гиперкалиемию, гиперхолестеринемию, повышение 17-гидроксипрогестерона, тиреотропного гормона, гипотироксинемия, повышение антител к 21-гидроксилазе и к тиреоидной пероксидазе при уменьшении объема щитовидной железы с наличием множественных линейных включений, повышением экзогенности. Анализ выявленных гормональных, метаболических и патоморфологических изменений позволил установить наличие в данном клиническом случае синдрома Шмидта. Проводимое лечение глюкокортикоидами сопровождалось побочными реакциями, что привело к неоднократной замене препаратов. Выбор был сделан в пользу кортефа, доза тщательно оттитрована под контролем кортизолурии. Назначение левотироксина сопровождалось достижением эутиреоза. **Выводы.** Манифестация синдрома Шмидта при одновременном проявлении первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза и аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза отличалась взаимно отягощающим течением. Имелись значительные трудности в лечении данного полигландулярного синдрома, связанные с коррекцией гипокортицизма, вследствие плохой переносимости глюкокортикоидов, что требовало постоянного наблюдения, неоднократного контроля за состоянием гормонального и метаболического статусов.

**Ключевые слова:** синдром Шмидта; аутоиммунный тиреоидит; диагностика; лечение

### Введение

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) встречается достаточно редко. Синдром полигландулярной недостаточности — полиорганное заболевание, характеризующееся наличием поражения одновременно в нескольких эндокринных железах. При этом возможно развитие первичного аутоиммунного поражения в одном органе с последующим присоединением поражения другого, причем аутоиммунная агрессия прогрессирует, как правило, медленно [1]. Иногда сра-

зу происходит поражение обоих органов, а иногда первичное аутоиммунное поражение сочетается с заболеванием других органов [2]. Наиболее часто среди АПС встречается второй тип, или синдром Шмидта. Именно М. Schmidt в 1926 г. впервые обнаружил сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита. В 1980 г. М. Neufeld ввел термин «аутоиммунный полигландулярный синдром», выделив АПС 2-го типа как сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) с аутоиммунным тиреоидитом.

дитом (АИТ) и/или сахарным диабетом 1-го типа при отсутствии гипопаратиреоза и хронического грибкового поражения кожи и слизистых оболочек [3, 4]. Распространенность АПС составляет в популяции 1,4–4,5 случая на 100 тыс. населения, чаще он отмечается у женщин в возрасте 15–40 лет, особенно в третьей декаде жизни [5]. Большинство случаев синдрома Шмидта — спорадические, но иногда встречается семейный характер [3]. Чаще манифестирует клинической картиной первичной ХНН [6], и другое заболевание — АИТ присоединяется в среднем через 7 лет [7] практически в 50 % случаев [8, 9]. При этом в клинической картине у больных АПС 2-го типа преобладают проявления болезни Аддисона, хотя гиперпигментация может быть выражена слабо, особенно при сочетании первичной ХНН и гипотиреоза [2]. При АПС 2-го типа также встречается гипергонадотропный гипогонадизм в 4–9 % случаев, витилиго — в 4,5–11 %, алопеция — в 1–4 %, хронический гепатит — в 4 %, хронический атрофический гастрит с пернициозной анемией или без нее — в 4,5–11 % [10]. Причем иногда начало АПС связано с упомянутыми выше заболеваниями. По данным авторов [11], у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием второе состояние в течение жизни присоединяется в 25 % случаев. Имеются рекомендации о регулярном обследовании пациентов с АПС в среднем один раз в 3 года до 75 лет ввиду высокого риска развития других эндокринопатий [6].

Диагностика АПС 2-го типа базируется на определении отдельных эндокринных заболеваний, которые включает синдром. Дифференциальную диагностику следует проводить с изолированными эндокринопатиями [7]. Важно отметить, что АИТ чаще встречается у лиц с генетической предрасположенностью, является достаточно распространенным заболеванием, связанным с нарушениями иммунорегуляторных механизмов, вследствие чего в 70–80 % случаев осложняется первичным гипотиреозом [9]. В то же время болезнь Аддисона, главным образом субклиническая форма, требует тщательной верификации и гормональной диагностики для уточнения генеза, включая как достаточно большую распространенность аутоиммунных факторов, туберкулезного поражения, так и возможность врожденной дисфункции надпочечников, медикаментозного воздействия, метаболических расстройств [11, 12].

Безусловно, наличие нескольких эндокринопатий сопровождается манифестацией каждой из них различной степени выраженности, а в целом существенно утяжеляет состояние больного, затрудняет диагностику и лечение.

**Цель:** проанализировать особенности клинических проявлений и лечения синдрома Шмидта на конкретном примере.

### Клинический случай

Для проведения анализа клинического течения синдрома Шмидта как пример АПС 2-го типа предложен к рассмотрению наблюдаемый нами клинический случай. В течение нескольких лет проводилось наблю-

дение за больной, у которой в дебюте был установлен диагноз синдрома Шмидта. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, мочи, липидный спектр крови, белковый, пигментный, углеводный, электролитный обмен, ферменты, уровни гормонов щитовидной железы, надпочечников, паратгормона, тропных гормонов гипофиза, коагулограмму, антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО), антитела к 21-гидроксилазе, возбудителю туберкулеза, ВИЧ-инфекции, гепатитам. Инструментальные обследования: УЗИ щитовидной железы (ЩЖ), органов брюшной полости, малого таза, надпочечников, сердца, МРТ головного мозга, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ. Были проведены консультации смежных специалистов и рациональное лечение.

Пациентка В., 36 лет, бухгалтер. Поступила в реанимационное отделение железнодорожной клинической больницы № 2 г. Киева 24.10.2017 г. с диагнозом «интоксикационный синдром неясного генеза. Болезнь Аддисона?». При госпитализации предъявляла жалобы на выраженную общую слабость, мышечную слабость, боль в мышцах верхних и нижних конечностей, головокружение, тошноту, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, озноб, ломоту в теле, боль в суставах, особенно тазобедренных. Кроме того, отмечала повышенную потребность в соленой пище, выраженные парестезии, сухость во рту и потемнение кожных покровов.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение последних четырех месяцев больная отмечала ухудшение состояния: наблюдались понижение АД до 80/50 мм рт.ст., эпизоды выраженной слабости, родственники отметили изменение цвета кожи — потемнение, которое пациентка связывала с летним загаром, а также появилась задержка месячных (2 месяца). В течение последних трех дней состояние ухудшилось, что, со слов больной, могло быть следствием контактирования с больным сыном (острая риновирусная инфекция). Повысилась температура тела до фебрильных цифр, отмечался озноб. Кроме того, накануне присоединились тошнота, головокружение, периодическая приступообразная боль в животе, неустойчивый стул (принимала слабительное из-за склонности к запорам).

Из анамнеза жизни следует отметить перенесенную в детстве ветряную оспу, ангину, операцию по поводу гигромы стопы. Летом из Киева не выезжала. В пищу грибы, рыбу, консервы, яйца не употребляла. Не курит, алкоголем и наркотиками не злоупотребляла. Постоянно лекарственные препараты не принимала. Имела одну беременность без осложнений, срочные роды. Эпизодически отмечала преходящее нарушение менструального цикла, обследовалась у гинеколога, было выявлено повышение 17-оксипрогестерона и свободного тестостерона при нормальном уровне тиреотропного гормона (ТТГ). Вирусный гепатит, туберкулез, венерические заболевания у себя и у родственников отрицает. Мать страдает гипертонической болезнью. Аллергии нет.

При осмотре больной: общее состояние тяжелое, сознание ясное. Положение в постели пассивное, трудно вставать, лежит на боку с подогнутыми ногами. Поведение адекватное. Ориентирована в пространстве и во времени. Астенического телосложения. Кожные покровы суховаты, отмечается некоторая бледность с коричнево-бронзовым оттенком, участки пигментации в области лица, ушных раковин, в области мелких суставов кистей, коленных суставов, акроцианоз. Тургор кожи сохранен. Трофических поражений и сыпи нет, температура тела 37,2 °С. Пастозность голеней, поясницы. Масса тела 44 кг, рост 158 см, ИМТ = 17,6 кг/м<sup>2</sup> (недостаточная масса тела). Тип оволосения женский, скудный. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Ригидности мышц затылка нет. ШЖ мягкой консистенции, не увеличена. Слизистая ротоглотки бледно-розовая, чистая. Грудная клетка принимает участие в акте дыхания. Дыхание поверхностное с частотой до 20 в 1 мин, SpO<sub>2</sub> — 90 %. При перкуссии наблюдается ясный легочный звук с обеих сторон. Дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца смещены вверх на 0,5 см и влево на 1 см. Деятельность сердца ритмичная, тоны звучные. Пульс 110 уд/мин, АД 85/40 мм рт.ст. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, не вздут, принимает участие в акте дыхания. При глубокой пальпации — немного болезненный в нижних отделах. Симптом Пастернацкого негативный с обеих сторон. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание без особенностей.

Осмотр инфекциониста: состояние тяжелое, бледность кожных покровов с акроцианозом, сыпи нет. Живот болезненный в правой подвздошной области. Ригидности мышц затылка нет, симптом Кернига слабopоложительный с обеих сторон. Заключение: подозрение на острый аппендицит.

Осмотр хирурга: при пальпации живот мягкий, незначительно чувствительный при глубокой пальпации в нижних отделах. Симптомы Кера, Ортнера, Ситковского, Ровзинга, Бартомье — Михельсона отрицательные. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Выслушиваются перистальтические шумы. Данных о наличии острого аппендицита или другой острой хирургической патологии не выявлено. Показаний к экстренному хирургическому лечению не выявлено.

Осмотр уролога: почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Данных об урологической патологии нет.

## Результаты лабораторного и инструментального обследования

Анализ крови: эритроциты —  $4,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 130 г/л, цв. пок. — 0,98, лейкоциты —  $13,5 \times 10^9$ /л, э — 1 %, п — 7 %, с — 50 %, л — 28 %, м — 14 %, тромбоциты —  $400 \times 10^9$ /л, СОЭ — 15 мм/ч, гематокрит — 43 %; малярийный плазмодий в крови не выявлен. Общий анализ мочи: отн. плотность — 1020,

pH — нейтральная, кетоновые тела — отр., глюкоза — отр., белок — 0,033 г/л, желчные пигменты — отр., эр. — ед. не изм. в поле зрения, Л — 4–6 в поле зрения, эпителий плоский — в небольшом количестве в поле зрения. Биохимический анализ крови: глюкоза — 4,3 ммоль/л, билирубин общий — 15,7 мкмоль/л, мочеви́на — 4,5 ммоль/л, креатинин — 103 мкмоль/л, АЛТ — 26 U/L, АСТ — 38 U/L, общий холестерин — 5,9 ммоль/л, общий белок — 70 г/л, альбумин — 45 г/л, сывороточное железо — 13,29 мкмоль/л (9–30), протромбиновый индекс — 88 %, фибриноген — 3,77 г/л, калий — 4,8 ммоль/л, натрий — 135 ммоль/л, хлор — 102 ммоль/л. Микобактерии туберкулеза, антитела суммарные IgA, IgM, Ig G отрицательные. Антитела к ВИЧ не выявлены, HbsAg — отр., HCV — отр., ИФА — отр. АКТГ — 952 пг/мл (референсные значения — 6,0–58). Анализ кала на гельминты — отр.

УЗИ органов брюшной полости и почек: застойный желчный пузырь. Микролит левой почки. УЗИ надпочечников: правый надпочечник —  $2,8 \times 1,7$  см, левый —  $2,3 \times 1,8$  см без структурных изменений. УЗИ органов малого таза: патологии не выявлено. УЗИ сердца: размеры камер сердца и межжелудочковой перегородки в норме, ФВ левого желудочка — 54 % (незначительно снижена).

Больной была назначена терапия, направленная на компенсацию надпочечниковой недостаточности и детоксикацию: солу-кортеф 100 мг внутривенно, глюкоза 5% с инсулином, аспаркам, витамин С, тиотриазолин, реосорбилакт, раствор Рингера, пантасан, цефтриаксон. На вторые сутки состояние средней тяжести, отмечает улучшение. Смогла встать с постели. Контактна, ориентирована. Жалобы на общую слабость, невозможность быстро перемещаться, мышечную слабость, боль в коленных суставах; уменьшилось головокружение, SpO<sub>2</sub> 92 %, ЧСС 90 в 1 мин, АД 90/60 мм рт.ст.

Осмотр неврологом: данных об острой очаговой симптоматике не выявлено. Осмотр эндокринологом: кожные покровы бронзового цвета с участками пигментации. АД 90/60 мм рт.ст., астенизирована, задержка месячных. ШЖ мягкая, безболезненная. Диагноз: болезнь Аддисона?

На третьи сутки состояние больной без существенной динамики. Жалобы прежние. Температура 36,7 °С, SpO<sub>2</sub> 94 %, ЧД 18 в 1 мин, ЧСС 78 в 1 мин, АД 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, стул кашицеобразный. Уровень гликемии натощак — 4,3 ммоль/л. На четвертые сутки больная переведена в эндокринологическое отделение, учитывая некоторую положительную динамику: нормализовалась температура тела, немного повысилось АД — до 100/60 мм рт.ст., ЧСС 80 в 1 мин. Сохраняется пигментация кожи, стала отмечать сухость во рту, некоторую пастозность в области суставов, сонливость. Больной назначено дообследование.

Рентгенография органов грудной клетки: признаков патологии легких и органов средостения нет. ЭКГ: ритм синусовый правильный, ЧСС — 100 в 1 мин. Синусовая тахикардия. УЗИ ШЖ: аутоиммунный тиреоидит.

дит, субатрофическая форма. МРТ с контрастированием: убедительных данных о микроаденоме гипофиза на момент обследования не получено.

Лабораторные показатели: ТТГ — 72,94 мкМЕ/мл (0,2–4,0), свТ<sub>4</sub> — 6,63 пмоль/л (12–22), антитела к ТПО — 237 ЕД/мл ( $\leq$  35), альдостерон — 19,7 нг/дл (7,0–30), паратгормон — 38,5 пг/мл (18,5–88,0), пролактин — 15,09 нг/мл (2,8–29,2), кортизол слюны — 9,97 нг/мл (0,2–4,4).

Выставлен клинический диагноз — аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа: аутоиммунный тиреодит, атрофическая форма. Гипотиреоз в состоянии декомпенсации. Хроническая надпочечниковая недостаточность средней тяжести в состоянии декомпенсации.

Назначена следующая терапия: преднизолон 10 мг утром и 5 мг в 16:00, эутирокс по 50 мкг ежедневно натощак за 30 мин до еды, витамин С 100 мг в сутки, предуктал MR 35 мг 2 раза в сутки.

В связи с улучшением состояния пациентка 3.11.2017 г. выписана для продолжения амбулаторного лечения. Рекомендовано провести контроль ТТГ, АКТГ, кортизола через 1 месяц. В указанный период болезни пациентка неадекватно оценивала свое состояние, не соглашалась с назначаемой терапией, поэтому самовольно изменила назначенное лечение, так как, с ее слов, после выписки стала чувствовать себя гораздо лучше и не считала необходимым принимать препараты. Однако через неделю заметила отечность и решила продолжить прием только эутирокса.

Через 1 месяц проведен контроль анализов: ТТГ — 5,058 мкЕд/мл, свТ<sub>4</sub> — 1,58 нг/дл (0,89–1,76), АКТГ — 533 пг/мл, кортизол слюны  $\leq$  0,15 нг/мл, кортизол мочи — 8,5 мкг/24 ч (58–403), калий — 6,2 ммоль/л, натрий — 131 ммоль/л, хлор — 100 ммоль/л, кальций — 2,61 ммоль/л, фосфор — 1,37 ммоль/л. С учетом полученных результатов больная последовала рекомендациям и начала прием преднизолона.

К сожалению, у пациентки оказалась непереносимость к преднизолону, который был заменен на метипред, однако побочные реакции также отмечались. Больной был назначен кортинефф и предложено дополнительное обследование для уточнения диагноза.

Результаты исследований от 02.2018 г.: АКТГ — 228 пг/мл, ренин активный — 2560 нг/л (7,54–42,3, вертикальное положение), альдостерон — 12,8 г/дл (7–30), альдостерон-рениновое соотношение — 0,01 (3,8–7,7), кортизол мочи — 103,5 мкг/24 ч, ТТГ — 2,63 мкМЕ/мл, Т<sub>4</sub> — 1,17 нг/дл, прогестерон — 14,44 нг/мл (3,34–25,56), эстрадиол — 159 пг/мл (37–280), пролактин — 9,4 нг/мл (2,8–29,2), 17-гидроксипрогестерон — 5,36 нг/мл (0,5–2,8), холестерин — 6,59 ммоль/л, ЛПНП — 4,89 ммоль/л, ЛПВП — 2,42 ммоль/л, общий белок — 68 г/л, альбумины — 60 %, глобулины — 40 %,  $\alpha_1$  — 4,7 %,  $\alpha_2$  — 8,5 %,  $\beta$  — 11,7 %,  $\gamma$  — 15,1 %, А/Г коэф. — 1,5, калий — 5,9 ммоль/л, натрий — 139 ммоль/л, рН — 7,39.

Пациентка принимала лечение эпизодически в связи с плохой переносимостью глюкокортикостероидов. В период их приема, а затем приема кортизона отмеча-

ла ухудшение самочувствия — усиление пигментации, сбои в месячных, головные боли, особенно после нервно-психического перенапряжения, что коррелировало с колебаниями параметров АКТГ, кортизола, ренина, 17-гидроксипрогестерона, альдостерона, калия. Ввиду вышеуказанного больная была переведена на кортеф в дозе 30 мг/сутки. На фоне получаемой терапии снизился уровень АКТГ до 182 пг/мл, ренина — до 77,5 пг/мл, кортизола мочи — до 103,5 мкг/24 ч, достигнут эутиреоз.

Пациентка продолжала работать, заниматься домашними делами, воспитанием ребенка, что иногда сопровождалось нервным перенапряжением и изменением состояния. В период очередного ухудшения, когда у больной имела место выраженная слабость, постоянное сердцебиение с появлением кардиалгии, одышки, больная самостоятельно обратилась в Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко и была госпитализирована.

Результаты обследования 01.2019 г. при поступлении: эр. —  $4,09 \times 10^{12}$ /л, Hb — 118 г/л, цв. пок. — 0,86, Л —  $11,4 \times 10^9$ /л, э — 2 %, п — 3 %, с — 54 %, л — 37 %, м — 4 %, тромбоциты —  $564 \times 10^9$ /л, СОЭ — 25 мм/ч; при выписке: эр. —  $4,09 \times 10^{12}$ /л, Hb — 113 г/л, цв. пок. — 0,86, Л —  $12 \times 10^9$ /л, э — 1 %, п — 4 %, с — 49 %, л — 36 %, м — 9 %, тромбоциты —  $320 \times 10^9$ /л, СОЭ — 27 мм/ч; общий анализ мочи при поступлении: ацетон (+), глюкоза (–), белок (–), желчные пигменты (–), эр. — ед. изм. в поле зрения, Л — 3–4 в поле зрения; при выписке: ацетон (–). Глюкоза — 4,5 ммоль/л, калий — 6,0 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л, кальций общий — 2,41 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,18 ммоль/л, фосфор — 1,46 ммоль/л, С-пептид — 1,09 нг/мл (0,81–3,85), HbA1c — 5,5 %, проинсулин — 1,35 пмоль/л (0,5–6,1), холестерин — 7,7 ммоль/л, ферритин — 11,8 нг/мл (15–150); ТТГ — 2,09 мкМЕ/л, свТ<sub>3</sub> — 5,9 пмоль/л, свТ<sub>4</sub> — 17,8 пкмоль/л, АКТГ — 412 пг/мл, ренин активный — 1288 нг/мл, альдостерон — 1,6 нг/дл, АРС — 0,01, кортизол мочи — 380,5 (на кортефе 30 мг/сут), 313,6 (на кортефе 20 мг/сут), 161,3 (на кортефе 15 мг/сут) мкг/24 ч. ЭКГ: ЧСС — 100 в 1 мин, синусовая тахикардия. ЭКГ-признаки перегрузки правого предсердия.

Консультация кардиолога: дисметаболическая и гормональная кардиомиопатия с выраженной синусовой тахикардией. СН 0 ст.

Консультация гематолога: гипертромбоцитоз, обусловленный приемом глюкокортикоидов.

Диагноз синдрома Шмидта был подтвержден. С учетом полученных результатов обследования больной была снижена доза кортефа до 20 мг/сутки (с повышением до 30 мг/сутки при стрессах), эутирокса — до 37,5 мкг/утром, добавлен конкор по 5 мг утром, лоспирин 75 мг вечером, предуктал MR, адаптол.

В дальнейшем для уточнения генеза надпочечниковой недостаточности были проведены исследования и выявлено: антитела к 21-гидроксилазе — 39,36 (норма — менее 10, метод подсчета — АТ-коэффициент), что подтвердило наличие аутоиммунного поражения.

## Обсуждение клинического случая

Данный случай синдрома Шмидта связан с наличием двух аутоиммунных эндокринопатий: АИТ, атрофическая форма с гипотиреозом, и аутоиммунное поражение надпочечников (аутоагрессия к 21-гидроксилазе) с ХНН. До госпитализации у пациентки, по всей вероятности, была субклиническая форма надпочечниковой недостаточности, которая вначале проявлялась только синдромом гипотензии, а уже в последующем присоединилась общая слабость на фоне снижения массы тела, т.е. имело место скрытое течение болезни Аддисона. В условиях присоединения вирусного заболевания наступила декомпенсация ХНН: нарастала слабость, мышечная слабость, появились гиперпигментация, диспептические расстройства, что усугубилось наложением декомпенсации манифестного гипотиреоза. Наличие высокого уровня АКТГ с гиперпигментацией свидетельствовало о первичной надпочечниковой недостаточности у больной. До данного эпизода пациентка не находилась под наблюдением врача, не считала себя больной, и поэтому аутоиммунное поражение ЩЖ, подтвержденное в дальнейшем повышением антител к ТПО и данными УЗИ ЩЖ, было выявлено *post factum*. За несколько лет до этого она обращалась к гинекологу в связи с желанием иметь второго ребенка. Выявленные тогда транзиторные повышения уровня 17-гидроксипрогестерона и гипертестостеронемия свидетельствуют об имеющемся уже на тот период времени гормональном дисбалансе. А это, в свою очередь, дает основания предположить, что гормональные расстройства могли возникнуть на фоне дисфункции надпочечников, которая не была своевременно диагностирована.

Особенность данного случая состоит в том, что надпочечниковая недостаточность пациентки была обусловлена аутоиммунным поражением надпочечников, а именно аутоагрессией к 21-гидроксилазе, которая привела к нарушениям в стероидогенезе коры надпочечников. Это коррелирует с избыточным синтезом промежуточных продуктов биосинтеза кортизола, для которых не требуется 21-гидроксилирование, в частности, с увеличением 17-гидроксипрогестерона, что и регистрировалось у нашей пациентки. Повышение уровня данного гормона связано с гиперпродукцией АКТГ, что отображает АКТГ-зависимый характер суточной секреции. И хотя в большинстве анализов отсутствует гипокортизолемиа при одновременно повышенном уровне АКТГ, ХНН имеется, а это указывает на субклинический вариант течения. Вместе с тем при действии стрессогенных факторов, включая присоединение вирусных инфекций, наступала декомпенсация надпочечниковой недостаточности.

Не менее интересен в данной ситуации факт избыточной продукции ренина на фоне нормальных параметров альдостерона и низких показателей АД. Уровень ренина значительно возрастал при тенденции к снижению кортизола, что, в частности, можно объяснить гиперпродукцией АКТГ. Ренин также имеет АКТГ-зависимую суточную секрецию. Поэтому эту гиперпродукцию АКТГ можно интерпретировать как

анормальный адаптационный ответ гипофиза. Выявленные сдвиги, в частности, указывают на изолированные изменения в биосинтезе стероидов, не затрагивающие образование альдостерона.

Достаточно манифестными у данной пациентки являются изменения электролитного обмена, в первую очередь калиевого. При первых признаках декомпенсации регистрируется гиперкалиемия от легкой до умеренной степени, что укладывается в типичное течение первичного гипокортицизма. Обращают на себя внимание и изменения в липидном спектре крови — гиперхолестеринемия, особенно за счет наиболее атерогенных фракций, что в первую очередь связано с гипотиреозом, при котором из-за гипотироксинемии замедляется выведение продуктов метаболизма жиров.

По данным авторов [14, 15], лечение синдрома Шмидта в первую очередь должно быть направлено на устранение надпочечниковой недостаточности, поэтому было начато проведение заместительной терапии глюкокортикостероидами, вначале имевшее положительный эффект. И хотя первоначальные данные об уровне кортизола были без изменений, что могло свидетельствовать в пользу субклинической формы первичного гипокортицизма, а также отражать применение указанного лечения, в последующем при отказе пациентки от приема преднизолона подтвердилось наличие ХНН (снижение кортизолурии). Ввиду отечного синдрома, все-таки низких параметров АД, несмотря на проведение лечения, достаточно своеобразного поведения больной (с элементами психических расстройств), а также выявленного гипотиреоза на фоне АИТ требовалась коррекция дисфункции ЩЖ путем применения заместительной терапии левотироксином. Несмотря на предостережения авторов [4, 5] о применении синтетических гормонов ЩЖ при АПС из-за повышения метаболизма глюкокортикостероидов в печени под воздействием левотироксина, а также возможного транзиторного повышения ТТГ на фоне ХНН, не требующего использования синтетических гормонов ЩЖ, нами было принято решение о назначении препарата эутирокс в дозе 50 мкг/сутки. Обоснованием послужили значительное повышение уровня ТТГ, гипотироксинемия, отечный синдром, вероятность длительного периода некомпенсированного гипотиреоза.

После выписки из стационара пациентка не принимала глюкокортикостероиды, и произошло усугубление гипокортицизма, что было подтверждено повторным обследованием: дальнейшее повышение уровня АКТГ, развитие гипокортизолемии, гиперкалиемии на фоне тенденции к компенсации функции ЩЖ. С пациенткой была проведена беседа с повторным разъяснением целесообразности приема глюкокортикоидов, в результате чего было достигнуто понимание. Однако во время приема преднизолона была зарегистрирована непереносимость препарата, что сопровождалось значительным ухудшением состояния: усилением пигментации, сердцебиением, головными болями, головокружением, нарастанием слабости, нарушением менструального цикла и подтверждалось

неадекватным новым повышением АКТГ, ренина, калия в сыворотке крови, а это послужило поводом для замены препарата на метипред. Аналогичной была реакция на прием метипреда, кортинеффа и кортизона. Возможно, наличие длительного скрытого периода гормональных сдвигов с одновременной дисэлектролитемией, изменениями сосудистого тонуса из-за несостоятельности регуляторной системы «ренин — ангиотензин — альдостерон» привело к неадекватности адаптивных реакций организма, к которым причастны и аутоиммунные нарушения. Ввиду наличия преимущественной поломки в механизме регуляции синтеза глюкокортикоидов, что не исключает некоторую рецепторную АКТГ-резистентность в коре надпочечников, подбор препарата сопровождался определенными трудностями. Но все-таки сохраняющаяся клиническая симптоматика декомпенсации ХНН у пациентки обосновывала необходимость назначения глюкокортикоидной терапии. Был применен кортеф. И хотя при приеме кортефа также имели место некоторые побочные реакции, но в гораздо меньшей степени, была прослежена положительная динамика — нормализация уровня кортизола, тенденция к снижению АКТГ, ренина. Кроме того, был продолжен прием эутирокса, что сопровождалось наступлением компенсации функции ЩЖ, поэтому доза препарата была снижена до 37,5 мкг/сутки. Однако образ жизни и работы вносил свои коррективы, что приводило, главным образом после нервно-психического напряжения или вирусных инфекций, к обострению заболевания. К тому же эпизодический прием препаратов не способствовал наступлению стабильной компенсации. Дабы максимально верифицировать заболевание пациентки, проводилось всестороннее обследование ввиду возможного присоединения и других эндокринопатий, в первую очередь на наличие сахарного диабета аутоиммунного генеза, что в данном случае не подтвердилось.

На фоне приема кортефа в дозе 30 мг было зарегистрировано развитие гипертромбоцитоза, что объяснялось токсическим влиянием на мегакариоцитарный росток крови, а в сочетании с дисэлектролитемией, дислипидемией, анемией легкой степени и гормональными расстройствами послужило основой для формирования кардиомиопатии сочетанной (дисметаболической и гормональной) природы, что потребовало тщательной титрации дозы препарата под контролем кортизолурии и дополнительной коррекции. В результате доза кортефа была снижена до 20 мг/сутки с одновременным назначением селективного  $\beta$ -блокатора, антигипоксанта и транквилизатора.

Таким образом, данный случай синдрома Шмидта еще раз подтверждает наибольшую вероятность развития АПС 2-го типа у женщин достаточного молодого возраста — нашей пациентке на момент проявления заболевания было 36 лет. Кроме того, превалировала манифестация в первую очередь надпочечниковой недостаточности на основе аутоиммунного поражения, обусловленного и достоверно лабораторно подтвержденного гиперпродукцией аутоантител к ферменту 21-гидроксилазе. ХНН до этого протекала в субклини-

ческой форме. Аутоиммунное поражение ЩЖ в качестве второй составляющей, по-видимому, также имевшей длительность несколько лет, было подтверждено и клинически, и лабораторно-инструментальными методами и проявилось уже на стадии гипотиреоза. Мы четко прослеживаем взаимно отягощающее влияние двух аутоиммунных эндокринопатий. Это однозначно сыграло значительную роль в назначении лечения, а именно в появлении определенных трудностей в выборе препаратов, и не может не быть отражением в том числе расстройств в иммунной системе ввиду имеющейся аутоагрессии. Наконец, имелись непредвиденные и аномальные реакции на прием целого ряда глюкокортикостероидов, что, к сожалению, создало определенные проблемы в лечении. В конечном счете для данной пациентки был определен препарат с наилучшей переносимостью в строго оттитрованной дозе — кортеф. Несмотря на динамическое наблюдение, комплексное обследование, неоднократное лечение в условиях стационара, до сих пор не удается достичь полной компенсации надпочечниковой недостаточности и избежать побочных реакций на прием препаратов при одновременном достижении эутиреоза в данном конкретном случае, что в современных стрессогенных условиях создает своеобразный порочный круг для пациентки.

## Выводы

1. Манифестация синдрома Шмидта при одновременном проявлении надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза и аутоиммунного тиреоидита с развитием гипотиреоза отличается взаимно отягощающим течением.
2. Каждая отдельно взятая эндокринопатия до своего дебюта имела субклинический период, что является отражением постепенного развития аутоиммунного поражения.
3. Имеются значительные трудности в лечении данного полигландулярного синдрома 2-го типа, учитывая наличие побочных эффектов и аномального адаптивного ответа регуляторных структур, а также возможную некоторую резистентность к глюкокортикоидам, что требует динамического наблюдения, контроля за состоянием гормонально-метаболического статуса.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Vorobyev S.V., Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Streltsova E.M., Petrovskaya E.Y. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020. № 1(2). P. 88-92. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92> (in Russian).
2. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018. № 378(12). P. 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.

3. Gutierrez M.J., Gilson J., Zacharias J., Ishmael F., Bingham C.A. Childhood PolyarthritiS As Early Manifestation of Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy Syndrome. *Front. Immunol.* 2017. № 8. P. 377. doi: 10.3389/fimmu.2017.00377.
4. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun. Rev.* 2015. № 14(9). P. 781-797. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.002>.
5. Lebovitz H.E. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol. Ther.* 2013. № 15 (suppl. 2). S2-21-S2-28. doi: 10.1089/dia.2013.0130.
6. Azad A.K., Islam M.S., Quayum S.L. Autoimmune polyglandular syndrome type II — a case report. *Mymensingh Med. J.* 2015. № 24(1). P. 199-201. PMID: 25725692.
7. Gendeleka G.F., Gendeleka A.N. Difficulties in the diagnosis and therapeutic approach in autoimmune polyglandular syndrome type 2. A clinical case. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018. № 14(1). P. 99-102. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127101 (in Russian).
8. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W., Barthel A., Don-Wauchope A., Hammer G.D., Husebye E.S. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2016. № 101(2). P. 364-389. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1710>
9. Karamifar H., Dalili S., Karamizadeh Z., Amirhakimi G., Dalili H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: an unusual presentation. *Acta Med. Iran.* 2010. № 48(3). P. 196-7. PMID: 21137658.
10. Smith R.K., Gerrits P.M. A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 in a Child With Persistent Fatigue. *Global Pediatric Health.* 2019. doi: 10.1177/2333794X19845074.
11. Gouda M.R., Al-Amin A., Grabsch H., Donnellan C. A multidisciplinary approach to management of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED). *BMJ Case Rep.* 2013. № 2013. bcr2012008116. doi: 10.1136/bcr-2012-008116.
12. Wang X., Ping F., Qi C., Xiao X. Delayed diagnosis with autoimmune polyglandular syndrome type 2 causing acute adrenal crisis: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016. № 95(42). e5062. doi: 10.1097/MD.0000000000005062.
13. Brandão Neto R.A., de Carvalho J.F. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun. Rev.* 2014. № 13(4-5). P. 408-11. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.025.
14. Meyer G., Badenhoop K., Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2016. № 85(3). P. 347-53. doi: 10.1111/cen.13043.
15. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Jul. № 88(7). P. 2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845. PMID: 12843130.

Получено/Received 05.10.2020

Рецензировано/Revised 27.10.2020

Принято в печать/Accepted 03.11.2020 ■

#### Information about author

Shkala Lyubov, MD, PhD, DSc., Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: e-lyubov55shkala@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2031-9628>

L.V. Shkala

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Features of clinical manifestations and treatment of Schmidt's syndrome

**Abstract. Background.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is the most common. The development and course of Schmidt's syndrome is of interest, which requires a comprehensive diagnosis due to the combination of several autoimmune endocrinopathies, and rational therapy. The purpose of this work was to analyze the features of clinical manifestations and treatment of autoimmune polyglandular syndrome type 2 using a specific example. **Materials and methods.** A clinical case of Schmidt's syndrome in a 36-year-old female patient is presented for consideration. There were primary adrenal insufficiency with an autoimmune process to 21-hydroxylase and the presence of autoimmune thyroiditis with the development of hypothyroidism. **Results.** The clinical manifestations of the disease were mainly represented by syndromes of hypotension, general and muscle weakness, hyperpigmentation, weight loss, dyspeptic disorders, aggravated by secondary viral infection, against the background of edematous syndrome. Additional examination revealed a significant increase in adrenocorticotropic hormone, renin, hyperkalemia, hypercholesterolemia, increased 17-hydroxyprogesterone, thyroid-stimulating hormone, hypothyroxinemia, an increase in antibodies to 21-hydroxylase and

thyroid peroxidase and a decrease in the thyroid volume with multiple linear inclusions, increased echogenicity. The analysis of the identified hormonal, metabolic and pathomorphological changes made it possible to establish the presence of Schmidt's syndrome in this clinical case. The treatment with glucocorticoids was accompanied by adverse reactions, which led to repeated replacement of drugs. The choice was made in favor of cortef, the dose was carefully titrated under the control of cortisoluria. The administration of levothyroxine was accompanied by the achievement of euthyroidism. **Conclusions.** The symptoms of Schmidt's syndrome with the simultaneous manifestation of primary adrenal insufficiency of autoimmune origin and autoimmune thyroiditis with the development of hypothyroidism differed in terms of a mutually aggravating course. There were significant difficulties in the treatment of this polyglandular syndrome associated with the correction of hypocorticism due to poor tolerance of glucocorticoids, which required constant monitoring, continuous control of the hormonal and metabolic status.

**Keywords:** Schmidt's syndrome; autoimmune thyroiditis; diagnosis; treatment

Шкала Л.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Особливості клінічних проявів і лікування синдрому Шмідта

**Резюме. Актуальність.** Найчастіше спостерігається автоімунний полігlandsлярний синдром 2-го типу. Цікавим є розвиток і перебіг синдрому Шмідта, що потребує всебічної діагностики у зв'язку з поєднанням кількох автоімунних ендокринопатій і раціональної терапії. **Мета:** проаналізувати особливості клінічних проявів і лікування автоімунного полігlandsлярного синдрому 2-го типу на конкретному прикладі. **Матеріали та методи.** Для розгляду представлений клінічний випадок синдрому Шмідта у пацієнтки віком 36 років. Спостерігалися первинна недостатність надниркових залоз з автоімунним процесом до 21-гідроксилази і наявність автоімунного тиреоїдиту з розвитком гіпотиреозу. **Результати.** У клінічних проявах захворювання домінували синдроми гіпотензії, загальної та м'язової слабкості, гіперпігментації, втрати маси тіла, диспептичних розладів, що посилювалися в результаті приєднання вірусної інфекції, на тлі набрякового синдрому. Додаткове обстеження виявило значне підвищення адренкортикотропного гормону, реніну, гіперкаліємію, гіперхолестеринемію, підвищення 17-гідроксипрогестерону, тиреотропного гормону, гіпотироксинемію, підвищення антитіл до 21-гідроксилази і до ти-

реїдної пероксидази при зменшенні об'єму щитоподібної залози з наявністю множинних лінійних включень, підвищенням ехогенності. Аналіз виявлених гормональних, метаболічних і патоморфологічних змін дозволив встановити наявність у даному клінічному випадку синдрому Шмідта. Проведене лікування глюкокортикоїдами супроводжувалося побічними реакціями, що призвело до неодноразової заміни препаратів. Вибір був зроблений на користь кортефу, доза була ретельно відтитрована під контролем кортизолурії. Призначення левотироксину супроводжувалося досягненням еутиреозу. **Висновки.** Маніфестація синдрому Шмідта при одночасному прояві первинної надниркової недостатності автоімунного генезу й автоімунного тиреоїдиту з розвитком гіпотиреозу відрізнялася взаємно обтяжливим перебігом. Були значні труднощі в лікуванні даного полігlandsлярного синдрому, пов'язані з корекцією гіпокортицизму, внаслідок поганої переносимості глюкокортикоїдів, що потребувало постійного спостереження, неодноразового контролю за станом гормонального і метаболічного статусу. **Ключові слова:** синдром Шмідта; автоімунний тиреоїдит; діагностика; лікування