

групп риска и прогнозированию степени риска развития заболевания в этих группах, повышению уровня информированности среди данного контингента пациентов.

В крупных зарубежных исследованиях подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов HLA II класса DR3-DQ2/DR4-DQ8 у пациентов с АПС 2-го типа, присутствие которых является независимым фактором риска развития хронической надпочечниковой недостаточности.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1081 с.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9–33.
3. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? // Clin. Exp. Immunol. 2004. Vol. 137, N 2. P. 225–233.
4. Myhre A.G., Undelien D.A., Lovas K. et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II association related to clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 618–623.
5. Ajaz F., Kudva Y.C., Erwin P.J. Residual dysphasia after severe hypoglycemia in a patient with immune-mediated primary adrenal insufficiency and type 1 diabetes mellitus: case report and systematic review of the literature // Endocr. Pract. 2007. Vol. 13, N 4. P. 384–388.
6. McAulay V., Frier B.M. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia // Postgrad. Med. J. 2000. Vol. 76, N 894. P. 230–232.

Диагностика и лечение аутоиммунного полиглангулярного синдрома взрослых

А.А. Ларина, О.С. Шаповальянц, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина

АПС являются довольно редкой патологией и представляют собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез, характеризующееся полиорганной недостаточностью. По Российской классификации выделяют два типа АПС — 1-й и 2-й.

АПС 1-го типа представляет собой моногенное заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, манифестирующее в детском возрасте и характеризующееся наличием клинической триады: хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоза и хронической надпочечниковой недостаточности.

АПС 2-го типа является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью [ассоциация с экспрессией генов HLA II класса (DR3/DR4), CTLA-4], манифестирует чаще в возрасте 30–40 лет с преобладанием женского пола (3–4:1). Данный синдром

характеризуется наличием в 100% случаев хронической первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит, или болезнь Грейвса) — синдром Шмидта и/или в сочетании с СД 1-го типа — синдром Карпентера. Другими, более редкими компонентами данного синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алоpecia, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия.

Однако в клинической практике часты случаи, когда в зрелом возрасте выявляется сочетание нескольких аутоиммунных заболеваний при отсутствии хронической надпочечниковой недостаточности. В Российской классификации такое сочетание аутоиммунных патологий не включено в понятие АПС.

В зарубежной классификации выделяют еще два типа АПС, манифестирующих во взрослом возрасте, — 3-й и 4-й, отличающиеся от АПС 2-го типа лишь по клинической симптоматике.

Впервые данная классификация АПС была представлена Neufeld и Blizzard в 1980 г., и в ней на основании клинических данных выделялось четыре типа АПС. Модифицированная С. Betterle в 2001 г. классификация используется по настоящее время.

АПС 3-го типа представляет собой синдром, при котором развивается аутоиммунное поражение щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит/диффузный токсический зоб/ЭОП/идиопатическая микседема) в сочетании с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, исключая нарушение функции коры надпочечников и гипопаратиреоз.

Согласно оригинальной классификации Neufeld и Blizzard (1980), дополненной С. Betterle и соавт., выделяют аутоиммунное заболевание щитовидной железы в сочетании:

- с СД 1-го типа (тип 3a);
- атрофическим гастритом, пернициозной анемией, целиакией, первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом (тип 3b);
- витилиго, алопечией (тип 3c);
- системной красной волчанкой и другими васкулитами, антифосфолипидным синдромом (тип 3d).

Наконец, АПС 4-го типа включает хроническую первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (такими как гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, ми-

стения, алоpecia, витилиго), исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типа (кандидоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1-го типа).

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» проходил обследование пациент С., 29 лет, с жалобами на повышенную потливость, ощущение дрожи во всем теле, сердцебиение, общую слабость.

Из анамнеза жизни известно о наличии хронических заболеваний, а именно мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита. Наследственность по эндокринным заболеваниям не отягощена.

Заболевание манифестировало в 12 лет с возникновения витилиго. Пациент отметил появление участков депигментации в паховой области. Ухудшение течения витилиго — на фоне стресса в возрасте 23 лет, когда произошло распространение участков депигментации по всему телу (рубцы от ожогов, порезов и травм на шее, лице, туловище и конечностях). В возрасте 22 лет диагностирован СД 1-го типа, который манифестировал типичной клинической картиной (в течение трех предшествующих месяцев отмечались снижение массы тела, полиурия, полидипсия, развитие кетоацидоза). Исследование антител к островковым клеткам поджелудочной железы, аутоантител к инсулину, глутаматдекарбоксилазе не проводилось. После постановки клинического диагноза назначена инсулинотерапия человеческими генно-инженерными инсулинами, с 2006 г. переведен на аналоги инсулина. На момент поступления получал новорапид по 8–10 ЕД перед основными приемами пищи, левемир по 10 ЕД утром и вечером, на фоне чего отмечалась компенсация заболевания. Уровень гликированного гемоглобина — 5,7%.

С 2006 г. у пациента появились жалобы на сердцебиение, выраженную потливость, ощущение дрожи во всем теле. В 2007 г. при обращении за медицинской помощью по месту жительства диагностирован диффузный токсический зоб, назначена тиреостатическая терапия: тиамазол (Тирозол[▲]) в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозы в течение года до 5 мг. Далее в течение 3 лет принимал тиамазол (Тирозол[▲]) в дозе 5–10 мг с периодической самостоятельной отменой препарата, на фоне чего стойкой ремиссии не отмечалось.

При поступлении в ФГУ «НМИЦ эндокринологии» объективно при осмотре отмечалось удовлетворительное общее состояние. ИМТ — 21,8 кг/м². Участки депигментации на шее, лице, туловище и конечностях. Оволосение по мужскому типу. АД — 100/65 мм рт.ст., ЧСС — 90 в минуту. Щитовидная железа увеличена, плотноэластической консистенции, смещается, безболезненна.

При обследовании, по данным лабораторных анализов, выявлена декомпенсация тиреотоксикоза [ТТГ — 0,002 мЕД/л (норма — 0,23–3,4 мЕД/л), свободный T_4 — 17,4 пмоль/л (норма — 10,0–23,2 пмоль/л), свободный T_3 — 5,8 пмоль/л (норма — 2,5–5,5 пмоль/л)], в связи с чем доза тиамазола (Тирозола[▲]) увеличена с 10 до 30 мг/сут. По данным УЗИ щитовидной железы: объем — 49,5 мл, узлов нет, эхографические признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Учитывая рецидивирующий характер патологии, длительность приема тиреостатиков (3 года) и бесперспективность дальнейшей консервативной терапии, больному показано оперативное лечение. В хирургическом отделении ФГУ «НМИЦ эндокринологии» выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия. Подобный объем операции исключает любую возможность рецидива тиреотоксикоза. Проведение операции в меньшем объеме несет высокий риск сохранения тиреотоксикоза или отдаленного его рецидива.

В первые сутки после оперативного лечения назначена заместительная терапия левотироксином натрия (Эутироксом[▲]) по 125 мкг/сут (из расчета 1,6 мкг на 1 кг массы тела), что соответствует полной заместительной дозе. Одномоментное назначение тиреоидных гормонов в указанной дозе обусловлено длительно предшествующим тиреотоксикозом и адаптированностью сердечно-сосудистой системы к высокому уровню тиреоидных гормонов.

Также в связи с развитием послеоперационного гипопаратиреоза [снижение уровня кальция общего — 1,89 ммоль/л (норма — 2,15–2,55 ммоль/л), кальция ионизированного — 0,93 ммоль/л (норма — 1,03–1,29 ммоль/л); симптомы Хвостека, Труссо отрицательные] назначена терапия препаратами кальция и активными метаболитами витамина D [кальция карбонат + колекальциферол (Кальций-Д₃ Никомед[▲]) по 1 таблетке 3 раза в сутки; альфакальцидол (Этальфа[▲]) по 0,75 мкг 2 раза в сутки]. Учитывая возможный транзиторный характер гипокальциемии, в дальнейшем пациенту рекомендовано постепенное снижение дозы препаратов кальция и витамина D под контролем уровня кальция общего и ионизированного.

При обследовании на наличие и выраженность осложнений СД выявлена диабетическая нефропатия на стадии протеинурии [белок в суточной моче — 0,20 г/сут (норма — 0,03–0,14 г/сут)]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по MDRD) — 110 мл/мин/1,73 м². При офтальмологическом осмотре выявлена непролиферативная стадия диабетической ретинопатии обоих глаз.

Учитывая небольшую длительность СД (7 лет), тщательный контроль за показателями уровня гликемии (гликированный гемогло-

бин — 5,7%), отсутствие артериальной гипертонии, несоответствие степени поражения глаз и степени поражения почек (непролиферативная ретинопатия обоих глаз и выраженная протеинурия), можно предположить наличие аутоиммунного компонента в поражении почек.

По месту жительства у пациента также диагностирован хронический аутоиммунный гепатит, при обследовании в ФГУ «НМИЦ эндокринологии» достоверных данных об этом не получено.

Учитывая наличие множественной аутоиммунной патологии, проведено дообследование на наличие других компонентов АПС. В целях оценки функции коры надпочечников проведено исследование экскреции свободного кортизола в суточной моче, снижения уровня кортизола не выявлено. При обследовании на наличие целиакии маркеры заболевания целиакии — антитела к глиадину и тканевой трансглутаминазе — не обнаружены.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, у пациента выявлены гаплотипы — HLA II класса — DRB1*01, DRB1*0404, DQA1*0101, DQA1*0301, DQB1*0501, DQB1*0302. Присутствие гаплотипов DQA1*0301, DQB1*0302 и в особенности DRB1*0404 является предиктором развития аутоиммунной хронической надпочечниковой недостаточности независимо от наличия СД 1-го типа. В связи с этим пациенту рекомендовано ежегодное исследование уровня свободного кортизола в суточной моче.

При обследовании в 2009–2010 гг. по поводу бесплодия в спермограммах пациента выявлена астенотератозооспермия. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: тестостерон — 23,6 нмоль/л (норма — 11–33,5 нмоль/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 3,6 ЕД/л (норма — 1,6–9,7 ЕД/л), лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 5,7 ЕД/л (норма — 2,5–11 ЕД/л). Консультирован урологом-андрологом, который, ввиду отсутствия возможности исключить развитие в дальнейшем первичного гипергонадотропного гипогонадизма в рамках АПС, рекомендовал использование вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, учитывая отсутствие хронической надпочечниковой недостаточности, был поставлен следующий клинический диагноз: «АПС 3-го типа, состояние после тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса. Первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Послеоперационный гипопаратиреоз. СД 1-го типа, тяжелого течения, компенсация. Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Диабетическая нефропатия на стадии протеинурии. Витилиго. Первичное бесплодие. Мочекаменная болезнь, хронический пиело-

нефрит, ремиссия. Желчнокаменная болезнь — хронический калькулезный холецистит».

В приведенном клиническом случае описано развитие болезни Грейвса и СД 1-го типа в рамках АПС 3-го типа.

Редко, когда манифестация АПС происходит с одновременного развития двух аутоиммунных заболеваний и более, чаще при АПС наблюдается манифестация одного заболевания: хронической первичной надпочечниковой недостаточности (болезни Аддисона), хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото, болезни Грейвса или СД 1-го типа. По данным зарубежных исследований, клинические проявления диффузного токсического зоба и СД 1-го типа часто предшествуют манифестации надпочечниковой недостаточности в рамках развития АПС взрослых.

Подсчитано, что у пациентов, имеющих одно аутоиммунное заболевание, в 25% случаев в течение жизни происходит развитие второго. А у пациентов с болезнью Аддисона манифестация других аутоиммунных заболеваний происходит в 50% случаев. Установлено, однако, что при наличии изолированного хронического аутоиммунного тиреоидита последующее развитие клинической картины АПС происходит у пациентов только в 1% случаев.

В редких случаях развитие заболевания начинается с изолированного появления второстепенных признаков (таких как витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит). В описанном клиническом случае развитие заболевания началось именно с витилиго. Этиология и патогенез витилиго (рис. 2.19) сложны и окончательно не установлены и чаще всего носят мультифакториальный характер.

Необходимо информировать пациентов о возможности присоединения в течение жизни других аутоиммунных заболеваний — компонентов АПС, в первую очередь, хронической надпочечниковой недостаточности. На доклиническом этапе, при наличии нормальных или пограничных показателей уровня свободного кортизола в суточной моче или утренней крови, возможно проведение нагрузочных тестов с синтетическим аналогом АКТГ-тетракозактидом (Синактеном депо[®]). Для своевременного выявления СД необходим регулярный контроль за уровнем гликемии и при необходимости проведение стандартного перорального теста толерантности к глюкозе. Для оценки функции щитовидной железы проводится исследование уровня ТТГ, при необходимости уровней свободных T_4 и T_3 .



Рис. 2.19. Витилиго

В целях верификации факторов риска развития тех или иных компонентов АПС возможно исследование серологических маркеров: аутоантител к тиреопероксидазе и рецептору ТТГ, островковым клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксилазе, антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTGIgA), глиадину.

Принимая во внимание желание пациента иметь детей, рекомендовано генетическое консультирование. Однако особое значение имеет генетическое консультирование семьи пациента и информирование о риске рождения больного ребенка при АПС 1-го типа, так как он имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

Терапия отдельных компонентов АПС не отличается от таковой при изолированном заболевании, однако необходимо учитывать некоторые особенности лечения. Суточная доза препаратов при терапии глюкокортикоидами обычно составляет не более 30 мг/сут; при терапии минералокортикоидами — от 50 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг/сут.

При одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначают терапию минерало- и глюкокортикоидами, поскольку тиреоидные гормоны способны вызывать декомпенсацию хронической надпочечниковой недостаточности, усиливая метаболизм глюкокортикоидов в печени. С другой стороны, при декомпенсированной хронической надпочечниковой недостаточности может отмечаться компенсаторное транзиторное повышение ТТГ, не требующее начала терапии левотироксином натрия (L-Тироксином[®]). У пациентов с СД 1-го типа тенденция к учащению

гипогликемических состояний, необходимость уменьшения доз инсулина на фоне прежней физической активности и привычного питания часто являются первыми признаками манифестации хронической надпочечниковой недостаточности. По мере компенсации глюкокортикоидной недостаточности потребность в инсулине у таких пациентов возрастает.

Таким образом, при наличии у пациентов одного аутоиммунного заболевания необходимо проведение комплексного обследования для исключения других проявлений АПС.

Данный клинический случай описывает пациента с АПС 3-го типа с манифестацией витилиго в раннем возрасте и последующим развитием СД 1-го типа и болезни Грейвса. Помимо этого, у пациента можно предположить аутоиммунную природу в развитии первичного бесплодия и прогрессирующем течении диабетической нефропатии.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 937–943.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9–33.
3. Erichsen M., Lovas K. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 12. P. 4882–4890.
4. Kahaly J.G. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161, N 1. P. 11–20.
5. Myhre A., Undlien D., Lovas K. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 2. P. 618–623.
6. Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23. P. 327–364.

Латентные формы аутоиммунного полиглангулярного синдрома

В настоящее время наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним серологическим маркером других основных составляющих АПС, а также субклиническим нарушением функции второго органа-мишени. Потенциальная форма включает наличие одного аутоиммунного заболевания с аутоиммунными маркерами поражения других органов-мишеней, но без нарушения их функций.

Латентные формы данного заболевания встречаются гораздо чаще, чем клинически манифестировавшее заболевание [по данным Betterle С. et al. (2004), заболеваемость данными формами составляет 100 на 100 тыс. населения]. При этом заболеваемость манифестными формами АПС 2-го типа в популяции составляет 1,4–4,5 на 100 тыс. населения.

Необходимо помнить, что врач не только проводит лечение пациента, но и составляет план профилактических мероприятий при АПС. Примеры такого персонализированного планирования представлены ниже.

Латентные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых

А.А. Ларина, Е.А. Трошина

В отделении терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» находилась на обследовании пациентка Б., 34 лет, поступившая с жалобами на выраженную общую слабость, снижение АД до 80/60 мм рт.ст., учащенное сердцебиение, гиперпигментацию кожного покрова, пристрастие к соленой пище. Наследственность пациентки по эндокринным заболеваниям неотягощена. В анамнезе отсутствовали контакты с больными туберкулезом, пациентка не переносила тяжелых инфекционных заболеваний и больших кровопотерь.

Жалобы на гиперпигментацию кожи лица впервые появились 5 лет назад. При обследовании уровни ТТГ, альдостерона, кортизола крови и свободного кортизола в суточной моче находились в пределах референсных значений. Исследование серологических маркеров аутоиммунных заболеваний эндокринных желез не проводилось. В дальнейшем не обследовалась. В течение последующих лет отмечала постепенное ухудшение состояния: сохранение гиперпигментации кожного покрова с усилением в весенне-летний период. В предшествующие полгода до госпитализации отметила резкое потемнение кожи по всему телу, сильные головные боли, резкую слабость, снижение АД. При повторном обследовании по месту жительства выявлено повышение уровня АКТГ крови до 214 нг/мл (норма — 7,9–66,0 нг/мл). Показатели кортизола крови и свободного кортизола в суточной моче, альдостерона, водно-электролитного обмена соответствовали норме. В дальнейшем отмечалось нарастание в динамике уровня АКТГ до 283 нг/мл (норма — 7,9–66,0 нг/мл). При МРТ головного мозга убедительных данных о микроаденоме гипофиза не получено. При УЗИ патологии надпочечников выявлено не было. Диагностирована хроническая железодефицитная анемия.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» — состояние средней степени тяжести. ИМТ — 24,4 кг/м². Кожный покров и видимые слизистые оболочки гиперпигментированы, желтушны.

АД — 80/60 мм рт.ст. По данным лабораторных исследований: кортизол в крови (утро) — 77,8 нмоль/л (норма — 123–626 нмоль/л), свободный кортизол в суточной моче — 48 нмоль/сут (норма — 60–413 нмоль/сут), АКТГ в крови (утро) — 1619 пг/мл (норма — 7–66 пг/мл), дегидроэпиандростерон-сульфат — 0,08 мкмоль/л (норма — 2,68–9,23 мкмоль/л).

В отделении проводилось парентеральное введение глюкокортикоидов [гидрокортизона (Солу-Кортефа[®])] с последующим переходом на прием внутрь [преднизолон в дозе 7,5 мг/сут (5 мг утром и 2,5 мг вечером) в сочетании с кортизоном (Кортизона ацетатом[®]) в дозе 25 мг в обед]. К терапии добавлены минералокортикоиды [флудрокортизон (Кортинеф[®]) в начальной дозе 50 мкг с последующим увеличением до 100 мкг/сут]. На фоне данной терапии состояние пациентки стабилизировалось, исчезла общая слабость, нормализовались показатели АД.

Учитывая аутоиммунную природу развития первичной надпочечниковой недостаточности, проведено дообследование на наличие других аутоиммунных заболеваний. Выявлено повышение титра аутоантител к тиреопероксидазе — 557 МЕ/мл (норма — 0–60 МЕ/мл), аутоантител к ТГ — 250 МЕ/мл (норма — 0–115 МЕ/мл) и аутоантител к глутаматдекарбоксилазе — 1,5 МЕ/мл (норма — отрицательно). В связи с этим проведено исследование функции щитовидной железы и показателей углеводного обмена. Уровень глюкозы в крови натощак и по данным орального глюкозотолерантного теста находился в пределах референсных значений. Показатели ТТГ, свободного Т₄ и свободного Т₃ — в пределах нормы. Наличие серологических маркеров аутоиммунных заболеваний эндокринных желез свидетельствует о возможности манифестации первичного гипотиреоза и СД аутоиммунного генеза в будущем. Таким образом, у пациентки имеется потенциальная форма АПС 2-го типа, в связи с чем ей рекомендовано ежегодное обследование функции щитовидной железы и показателей углеводного обмена.

У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием важно выявление факторов риска развития других компонентов АПС, так как манифестация компонентов АПС может протекать в более тяжелой форме, чем при изолированном варианте заболевания, уменьшая степень компенсации и увеличивая риск осложнений основного заболевания.

Определение латентных форм АПС взрослых осуществляется по наличию аутоантител к органам-мишеням и исследованию их остаточной функции. Патогномоничным для первичной надпочечниковой недостаточности является наличие аутоантител к 21-гидроксилазе и ткани коры надпочечников (встречающихся в 85–96% случаев), для аутоиммунного гипотиреоза — аутоантител к тиреопероксидазе; наличие ан-

тител к рецептору ТТГ характерно для болезни Грейвса, аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксилазе — для СД 1-го типа; при наличии целиакии выявляются антитела к глиадину (тест более чувствителен), эндомизию (IgA и IgG) и тканевой транслглютаминазе (IgA) (тест более специфичен).

Также исследование аутоантител позволяет уменьшить гипердиагностику АПС (так, при декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности отмечается транзитное повышение уровня ТТГ при отсутствии антител к тиреопероксидазе, что в клинической практике часто расценивается как проявление АПС).

На стадии выявления циркулирующих аутоантител возможны нарушения функции органов-мишеней. Систематическое обследование на предмет остаточной функции органа-мишени путем нагрузочных тестов позволяет выделить потенциальную и субклиническую формы заболевания, прогнозируя риск развития манифестных форм АПС взрослых. Прогнозированию развития АПС взрослых также способствует исследование локусов генов HLA-системы и CTLA-4 в группах риска развития АПС.

Раннее выявление и своевременное лечение компонентов АПС в некоторых случаях являются ключевыми, позволяя избежать тяжелых осложнений, и способствуют улучшению качества и продолжительности жизни больных.

Список литературы

1. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 937–943.
2. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) // Acta Biomed. Ateneo Parmense. 2003. Vol. 74. P. 9–33.
3. Kahaly J.G. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161, N 1. P. 11–20.
4. Erichsen M., Lovas K. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 12. P. 4882–4890.

Особенности течения аутоиммунного полиглангулярного синдрома взрослых

Е.А. Трошина, Н.В. Молашенко, М.С. Чукалина (Михина), Е.М. Орлова, Л.С. Созаева, С.Н. Eystein, L. Breivik

АПС — это первичное аутоиммунное поражение двух периферических эндокринных желез и более, приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями. Пациенты с данной патологией нуждаются

в пожизненной заместительной терапии и динамическом наблюдении эндокринологами и смежными специалистами для контроля за эффективностью лечения и выявления новых компонентов данного синдрома. В статье представлен клинический случай одного из вариантов течения АПС 1-го типа, затрагиваются вопросы преимущества детских и взрослых эндокринологов и смежных специалистов.

АПС 1-го типа чаще встречается в практике детского эндокринолога, так как в среднем пик манифестации данного заболевания — 12 лет. Для данной патологии характерна классическая триада Уайтекера: сочетание недостаточности паращитовидных желез и первичной надпочечниковой недостаточности с кожно-слизистым кандидозом. АПС 1-го типа — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*). Белок «аутоиммунный регулятор», являющийся продуктом этого гена, относится к группе транскрипторных факторов и, предположительно, участвует в регуляции аутоиммунного ответа.

На сегодняшний день описано более 70 мутаций в гене *AIRE*. Наиболее частой в российской популяции, так же как и в финской, является мутация R257X в 6-м экзоне гена *AIRE* (замена цитозина тиминном в положении 769, что приводит к замене аргинина стоп-кодоном), таким образом, образуется укороченный белок, не выполняющий нормальную функцию.

АПС 1-го типа с относительно высокой частотой встречается в финской популяции (1:25 000), среди иранских евреев (1:9000) и сардинцев (1:14 000), что связано с длительной генетической изолированностью данных народов, с одинаковой частотой встречается как у женщин, так и у мужчин.

Клинические проявления при АПС-1, сроки их появления и степень выраженности значительно варьируют. В большинстве случаев манифестация происходит со слизисто-кожного кандидоза, развивающегося в первые несколько лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей. Кроме классической триады, среди эндокринных нарушений могут встречаться первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита СД 1-го типа, а также ряд неэндокринных аутоиммунных заболеваний (табл. 2.1).

Стоит отметить, что существуют случаи манифестации заболевания не только компонентами классической триады, но более редкими проявлениями, такими как СД 1-го типа, дисплазия зубной эмали, синдром мальабсорбции.

Таблица 2.1

Признак заболевания	Распространенность, %
Гипопаратиреоз	76–96
Кожно-слизистый кандидоз	17–100
Первичная аутоиммунная надпочечниковая недостаточность	72–100
Первичный гипогонадизм у женщин	26–45
Аутоиммунный тиреоидит, или болезнь Грейвса	10
СД 1-го типа	2–5
Аутоиммунный гепатит	12
Пернициозная анемия	14
Алопеция	30
Витилиго	4
Мальабсорбция	23

В статье освещена важность преемственности детских и взрослых эндокринологов и других специалистов на примере пациента с АПС 1-го типа, манифестация заболевания которого произошла в возрасте 4 лет, а также тактические недостатки и ошибки в его ведении.

Пациент Х., 25 лет, житель Республики Ингушетия, обратился в отделение терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на периодическую выраженную слабость, головные боли, боли в области сердца, сопровождающиеся онемением губ и пальцев левой руки, жжение по ходу пищеварительного тракта при приеме горячей пищи. Данное обращение стало третьим. Из анамнеза известно, что с 4-летнего возраста пациента беспокоят изменения ногтевых пластинок (онихомикоз). В 13 лет развилась клиническая картина надпочечниковой недостаточности — появились рвота, сильная слабость, кратковременные потери сознания, задержка роста. С вышеуказанными жалобами пациент обратился к эндокринологу по месту жительства, был госпитализирован в стационар, в ходе обследования диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность, начата заместительная терапия преднизолоном (1 таблетка, 5 мг/сут) и флудрокортизоном (Кортинеф-фом[®]) (1/2 таблетки, 0,05 мг/сут). На фоне лечения состояние пациента улучшилось. В 2004 г. пациенту в связи с ухудшением самочувствия (стали беспокоить рвота, слабость, головные боли, потемнение кожного

покрова, выпадение волос) доза преднизолона была увеличена до 10 мг/сут, флудрокортизона (Кортинеффа[®]) — до 1 таблетки в сутки. В последующем пациент самостоятельно повысил дозу преднизолона до 6 таблеток в сутки. Обучение пациента по коррекции дозировок препаратов не проводилось.

В сентябре 2008 г., в возрасте 19 лет, впервые был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с жалобами на прибавку массы тела (7 кг за 3 мес), появление стрий синюшного цвета на коже живота, поясничной области, зудящие высыпания на коже груди и конечностей, деформацию ногтевых пластинок рук и ног, снижение зрения, отеки стоп, боли в позвоночнике. Результаты лабораторных и инструментальных исследований, консультации специалистов представлены в табл. 2.2. В ходе инструментальных исследований были выявлены осложнения неадекватной глюкокортикоидной терапии (гастропатия и остеопороз), доза преднизолона была снижена до 7,5 мг/сут (5 мг утром и 2,5 мг в обед), флудрокортизона (Кортинеффа[®]) — до 0,05 мг/сут. В связи с диагностированным стероидным остеопорозом (Z-критерии в L_1-L_{IV} —3,8) рекомендован прием комбинированных препаратов кальция и витамина D. Данных о гипопаратиреозе, гипогонадизме в ходе госпитализации не получено.

В 2011 г. пациент с группой ожирения повторно поступил в отделение терапии с жалобами на слабость, снижение зрения, выпадение волос; данные симптомы по месту жительства расценены как декомпенсация надпочечниковой недостаточности, доза преднизолона была увеличена до 20 мг. Данные клинического, биохимического и гормонального анализов крови, инструментальные и лабораторные исследования представлены в табл. 2.2. По результатам исследований, учитывая данные эзофагогастродуоденоскопии, отсутствие абсолютных показаний к увеличению дозы преднизолона по месту жительства, доза препарата была снижена до 15 мг/сут, рекомендовано постепенное снижение дозы в амбулаторных условиях до 5–10 мг, флудрокортизон (Кортинеффа[®]) по 0,05 мг, в связи с положительной динамикой денситометрии рекомендован профилактический прием препаратов кальция.

В 2013 г. вновь планово госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». На момент госпитализации пациент принимал преднизолон по 12,5 мг/сут однократно утром, флудрокортизон (Кортинеффа[®]) по 0,05 мг/сут утром.

При осмотре: невысокий рост пациента (157 см), бледно-розовые стрии на боковых поверхностях живота, ногти на руках и ногах истерчены, утолщены и деформированы (рис. 2.20), волосистой покров

Таблица 2.2

**Лабораторные и инструментальные исследования,
консультации специалистов, сводные данные**

Параметр	2008 г.	2011 г.	2013 г.	Единица измерения	Референсный интервал
<i>Общеклинический анализ крови</i>					
Эритроциты	4,9	4,4	4,54	10 ¹² /л	4,3–5,8
Гемоглобин	150	133	140	г/л	132,0–172,0
Гематокрит	44,4	39,8	39,8	%	40–50,9
<i>Биохимический анализ крови</i>					
Глюкоза	4,3	4,3	4,7	ммоль/л	3,1–6,1
Белок общий	73,2	70,6	74	г/л	64,0–83,0
Холестерин общий	5,8	5,5	5,7	ммоль/л	3,3–5,2
Триглицериды	1,1	0,8	0,9	ммоль/л	0,1–1,7
Креатинин	76	75	73,7	мкмоль/л	63,0–110,0
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	35,6	28	10	ЕД/л	0,0–55,0
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	20,7	17,3	16	ЕД/л	5,0–34,0
Кальций общий	2,55	2,4	2,55	ммоль/л	2,1–2,55
Кальций ионизированный	1,19	1,1	1,18	ммоль/л	1,03–1,29
Фосфор	2,04	1,3	1,25	ммоль/л	0,74–1,52
Билирубин общий	8,6	11,6	9,8	мкмоль/л	3,4–20,5
<i>Гормональное исследование</i>					
ТТГ	0,6	0,69	1,6	мЕД/л	0,25–3,5
ЛГ	3,5	5,9	—	ЕД/л	2,2–11
ФСГ	3,6	4,0	—	ЕД/л	1,6–9,7
Паратиреоидный гормон (ПТГ)	16,7	16,8	—	Пг/мл	15–65
Активность ренина плазмы	2	6,0	2,8	нг/мл/ч	1,9–6,0

Окончание табл. 2.2

Параметр	2008 г.	2011 г.	2013 г.	Единица измерения	Референсный интервал
Тестостерон	41,5	28	25,7	нмоль/л	11,0–33,5
<i>Инструментальные исследования</i>					
Метод исследования	2008 г.		2011 г.	2013 г.	
Эзофагогастродуоденоскопия	Эрозивный антральный гастрит с признаками диапедезного кровотечения. Гастропатия на фоне приема стероидных препаратов		Кандидоз пищевода. Эрозивный антральный гастрит с признаками обострения. Эрозивный бульбит. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, обострение	Кандидозный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эрозивный эзофагит I стадии, поверхностный гастрит без признаков обострения (рис. 2.23)	
Денситометрия (Z-критерии в поясничном отделе позвоночника L _I –L _{IV} , проксимального отдела левой бедренной кости)	–3,8; –1,5		–2,2; –0,6	–1,8; 0,6	
УЗИ надпочечников	Надпочечники: правый размером 2,0×1,0 см, толщина ножек — 0,1 см, левый не определяется. Объемных образований не выявлено		Надпочечники с обеих сторон визуализируются фрагментарно, не увеличены. Объемных образований нет	Не проводилось	
Консультация офтальмолога			Начальная осложненная катаракта обоих глаз. Сложный миопический астигматизм	Миопия слабой степени. Осложненная катаракта. Возможно проведение факоэмульсификации и имплантации интраокулярной линзы	



Рис. 2.20. Онихомикоз ногтей рук пациента X.



Рис. 2.21. Диффузная алопеция у пациента X.



Рис. 2.22. Дисплазия зубной эмали



Рис. 2.23. Эндоскопическая картина при эзофагогастродуоденоскопии пациента X. Кандидозный эзофагит

головы — диффузная алопеция (рис. 2.21). В ротовой полости отмечается гипоплазия зубной эмали (рис. 2.22). Язык обложен белым налетом. Пациент состоит в браке, воспитывает троих детей (все девочки).

Таким образом, в ходе обследования на основании выполненного биохимического анализа, а именно нормальных показателей фосфорно-кальциевого обмена, вновь исключено наличие гипопаратиреоза (одного из классических компонентов АПС 1-го типа). По данным гормонального исследования, подтверждено отсутствие гипотиреоза (уровень ТТГ — 1,6 мЕД/л) и гипогонадизма (уровень тестостерона — 25,7 нмоль/л). Данных о нарушении углеводного обмена также не получено, уровень глюкозы — в пределах референсных значений. Оценка

адекватности дозы заместительной терапии минералокортикоидами проводилась по уровню активности ренина в плазме; учитывая его нормальные значения, доза флудрокортизона (Кортинефа[▲]) не менялась (0,05 мг/сут). Что же касается заместительной глюкокортикоидной терапии, пациенту ввиду большей физиологичности рекомендована замена преднизолона гидрокортизоном (Кортефом[▲]) в эквивалентной дозе [12,5 мг преднизолона соответствует 50 мг гидрокортизона (Кортефа[▲]) в сутки], а также, учитывая выраженную слабость в течение дня, изменена схема приема препарата: вместо однократного рекомендован трехкратный прием гидрокортизона (Кортефа[▲]) — 30 мг утром, 10 мг в обед, 10 мг вечером. В ходе обследования было впервые выполнено генетическое исследование, по результатам которого подтверждено наличие частой для российской популяции мутации R257X в гене *AIRE* в гетерозиготном состоянии. Для поиска второй мутации необходимо продолжить секвенирование других экзонов.

В последние годы в мире наряду с генетическим проводится исследование уровня антител к ω -интерферону, определение которого позволяет подтвердить диагноз АПС 1-го типа даже на доклинической стадии. В 2006 г. А. Meager опубликовал результаты исследований, в которых показано, что антитела к ω -интерферону являются высокоспецифичными для АПС 1-го типа и могут служить основным диагностическим маркером этого заболевания.

У пациента выявлено наличие высокого титра антител к ω - и α_2 -интерферонам. Исследование проводилось в лаборатории Университета Бергена (prof. Eystein S.H. и Breivik L. Department of Clinical Science, University of Bergen). Учитывая наличие двух основных компонентов АПС 1-го типа (хронического кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности), высокий уровень антител к ω - и α_2 -интерферонам, диагноз АПС 1-го типа не вызывает сомнения. Жалобы пациента на боли в области сердца носят реактивный характер, вероятнее всего, обусловлены патологией желудочно-кишечного тракта, а именно грибковым поражением пищевода. Пациенту назначена противогрибковая терапия (дифлюкан по 50 мг в течение 7 дней, затем по 150 мг 1 раз в неделю, а также нольпаза по 20 мг 1 раз в сутки). Всегда следует помнить о возможном влиянии вышеуказанных препаратов на биодоступность глюкокортикоидов при их одновременном использовании внутрь и учитывать возможное снижение биодоступности при подборе дозировки. Кроме того, ввиду выраженного поражения ногтевых пластин на руках и ногах пациенту рекомендована консультация миколога для решения вопроса об удалении измененных ногтевых

пластинок. По результатам контрольной денситометрии на фоне редуцирования дозы глюкокортикоидных препаратов в течение нескольких лет, периодического приема комбинированного препарата кальция и витамина D отмечается выраженная положительная динамика по увеличению минеральной плотности кости (МПК) позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, что требует дальнейшего проведения терапии препаратами кальция в сочетании с витамином D.

После комплексного обследования, на основании полученных данных окончательный клинический диагноз был сформулирован следующим образом.

Основной: «АПС 1-го типа: первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, компенсация; кожно-слизистый кандидоз (кандидозный эзофагит, кандидоз ногтевых пластинок); дисплазия зубной эмали, диффузная алопеция. Стероидная остеопения».

Сопутствующие заболевания: «Эрозивный эзофагит I стадии. Поверхностный гастрит вне обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки вне обострения. Осложненная катаракта обоих глаз. Миопия слабой степени. Сложный миопический астигматизм».

Обсуждение

Описанный клинический пример пациента X. демонстрирует один из вариантов течения АПС 1-го типа. Известно, что продолжительность жизни в Финляндии пациентов с АПС 1-го типа в среднем около 40 лет за счет ранних смертей, но достигает и 60–70 лет. В других случаях, особенно при присоединении аутоиммунного поражения печени с развитием цирроза, апластической анемии, продолжительность жизни пациентов может не достигать 30 лет. Хотелось бы отметить, что у данного пациента все его жалобы расценивались как проявления декомпенсации хронической надпочечниковой недостаточности. Повышение дозировки глюкокортикоидных препаратов свыше заместительных доз привело к развитию стероидного остеопороза и гастропатии, а также, возможно, ухудшило течение системного микоза. К сожалению, пациент проживает в отдаленном регионе и постоянно у эндокринолога не наблюдается. В ходе последней госпитализации была выявлена декомпенсация кандидоза, что потребовало систематического приема противогрибковой терапии. При кандидозе у пациентов с АПС 1-го типа препаратами выбора являются флюконазол (предлагаются следующие схемы: по 50 мг 7 дней, затем 150 мг 1 раз в неделю в течение 2 мес, курс — 1–2 раза в год), местно при поражении ногтей — лоцерил (экзодерил), лак для ногтей, в качестве профилактики — полоскание ротовой полости раствором хлоргексидина 2 раза в день.

Гипогонадизм — достаточно частый компонент АПС 1-го типа, который является основной причиной бесплодия. У данного пациента отсутствуют клинические признаки гипогонадизма, как упоминалось выше, он состоит в браке и имеет троих детей, генетическое исследование у которых не проводилось, в настоящее время клинических симптомов АПС у девочек нет. Хотя АПС 1-го типа — моногенное заболевание, в литературе описаны и семейные случаи, так что при планировании семьи пациентам могут быть рекомендованы консультация генетика и исследование мутаций гена *AIRE* партнера для минимизации риска рождения в семье ребенка с такой тяжелой патологией. Косметические дефекты пациентов (алопеция, кандидоз ногтевых пластинок), безусловно, приводят к снижению самооценки и качества жизни, о чем в литературе появляется все больше данных. Нельзя забывать о высокой распространенности дисплазии зубной эмали, что требует длительного лечения и протезирования у ортодонт.

Несмотря на то что манифестация АПС 1-го типа приходится, как правило, на ранний детский возраст, развитие различных компонентов данного синдрома возможно на протяжении всей жизни. Таким образом, пациенты с диагностированным АПС 1-го типа нуждаются в динамическом наблюдении у эндокринологов не только для подбора адекватной заместительной терапии, но и для раннего своевременного выявления новых компонентов, оценки необходимости привлечения смежных специалистов, что в конечном счете должно приводить к улучшению качества и продолжительности их жизни. Стоит отметить, что с возрастом могут развиваться и различные неаутоиммунные заболевания, однако зачастую все симптомы воспринимаются специалистами как декомпенсация надпочечниковой недостаточности, что в конечном счете приводит к неадекватному повышению доз глюкокортикоидных препаратов и присоединению осложнений после такой терапии. К сожалению, объективных лабораторных признаков медикаментозной компенсации надпочечниковой недостаточности не существует, однако настороженность должна быть не только в отношении недостаточной дозировки заместительной терапии, но и ее неадекватного завышения. На сегодняшний день в мире разрабатываются алгоритмы скрининга различных компонентов заболевания, включающие периодическое определение органоспецифических антител и динамическое наблюдение за пациентами с АПС 1-го типа. Безусловно, существует необходимость создания российского междисциплинарного консенсуса по ведению этой группы пациентов детского и взрослого возраста.

Список литературы

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Sperling M.A. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2002. P. 416–417, 423.
3. Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полиглангулярного синдрома I типа: дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
5. Meager A., Visvalingam K., Peterson P., Möll K. et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 // PloS Med. 2006. Vol. 3. P. 1154–1164.
6. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. P. 11–20.

Сахарный диабет 1-го типа как дебют аутоиммунного полиглангулярного синдрома

Хроническая надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза встречается значительно чаще у пациентов с СД 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, чем в общей популяции.

Однако СД 1-го типа довольно часто предшествует развитию хронической надпочечниковой недостаточности. При этом манифестация болезни Аддисона у пациентов с СД 1-го типа может значительно влиять на компенсацию углеводного обмена, изменяя метаболизм глюкозы в организме. Первичный гипокортицизм приводит к снижению уровня глюконеогенеза, уменьшению потребности в инсулине и может быть причиной необъяснимых, часто повторяющихся тяжелых гипогликемий. При назначении терапии препаратами глюкокортикоидов потребность в инсулине у пациентов с СД 1-го типа значительно изменяется.

В клиническом случае описано развитие хронической надпочечниковой недостаточности у пациента с СД 1-го типа и первичным гипотиреозом в исходе аутоиммунного тиреоидита, сопровождавшееся возникновением гипогликемических состояний.

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 2-го типа. К вопросу о метаболическом контроле у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в дебюте хронической надпочечниковой недостаточности

А.А. Ларина, Е.А. Трошина

АПС 2-го типа включает первичную хроническую надпочечниковую недостаточность аутоиммунной природы в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (первичным гипотиреозом