

<https://doi.org/10.21518/ms2024-206>

Клинический случай / Clinical case

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа в практической деятельности врача-эндокринолога

С.В. Булгакова¹, П.Я. Мерзлова^{1,2}✉, variola_vera@inbox.ru, О.А. Новикова², Л.А. Шаронова¹, Ю.А. Долгих¹, О.В. Косарева¹¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89² Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56

Резюме

Аутоиммунный полигландулярный синдром – редкая полиорганная патология, характеризующаяся полиморфностью поражения эндокринных и неэндокринных органов в результате аутоиммунной агрессии. В зависимости от сочетания органов, вовлеченных в аутоиммунный процесс, выделяют 4 типа аутоиммунного полигландулярного синдрома. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, чаще встречается у детей и подростков. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2–4-го типов связан с экспрессией антигенов системы HLA и манифестирует, как правило, у взрослых пациентов. Представлена краткая характеристика всех типов аутоиммунного полигландулярного синдрома, сделан акцент на 2-м типе (синдроме Шмидта), так как клинический случай данного синдрома разобран в статье. Описано клиническое наблюдение пациента мужского пола 46 лет, госпитализированного в эндокринологическое отделение Самарской городской больницы №5 с аутоиммунным полигландулярным синдромом 2-го типа с декомпенсацией надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза. Представлены жалобы, анамнез, данные лабораторного и инструментального обследования пациента, результаты скрининга на наличие антител, которые подтверждают диагноз аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Проведено обследование, позволяющее исключить иные причины первичной надпочечниковой недостаточности. Описаны дополнительные обследования, выполненные с целью выявления других возможных компонентов аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа. Назначено лечение согласно национальным клиническим рекомендациям, а также отмечены особенности назначения заместительной гормональной терапии, описано дальнейшее динамическое наблюдение на амбулаторном этапе и приведены контрольные лабораторные показатели. Сделаны выводы о возможных сложностях в диагностике и лечении данной патологии.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, синдром полигландулярной недостаточности, синдром Шмидта, хроническая надпочечниковая недостаточность, хронический аутоиммунный тиреодит

Для цитирования: Булгакова СВ, Мерзлова ПЯ, Новикова ОА, Шаронова ЛА, Долгих ЮА, Косарева ОВ. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа в практической деятельности врача-эндокринолога. *Медицинский совет.* 2024;18(6):226–233. <https://doi.org/10.21518/ms2024-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Autoimmune polyglandular syndrome type 2 in the practice of an endocrinologist

Svetlana V. Bulgakova¹, Polina Ya. Merzlova^{1,2}✉, variola_vera@inbox.ru, Olga A. Novikova², Lyudmila A. Sharonova¹, Yulia A. Dolgikh¹, Olga V. Kosareva¹¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia² Samara City Hospital No. 5; 56, Republikanskaya St., Samara, 443051, Russia

Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes are a group of rare multi-organ pathologies resulting from autoimmune aggression and characterized by polymorphic endocrine and non-endocrine organ lesions. Depending on the combination of organs involved in the autoimmune process, there are 4 types of autoimmune polyglandular syndrome. Type 1 has an autosomal recessive type of inheritance, more common in children and adolescents. Types 2–4 are associated with the expression of antigens the HLA system and manifest typically in adult patients. The article provides a brief description of all types of autoimmune polyglandular syndromes, in more detail describes type 2 (Schmidt syndrome), the clinical case of which is addressed in this article. The following is a clinical case: observation of a 46-year-old male hospitalized in the endocrinological department of Samara City Hospital No. 5 with autoimmune polyglandular syndrome type 2 with decompensation of adrenal insufficiency and hypothyroidism. Submitted complaints, anamnesis, laboratory and instrumental examination of the patient, results of screening for the presence of antibodies that confirm the diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type 2. Surveys have been conducted to eliminate other causes of primary adrenal insufficiency. Additional surveys carried out to identify other possible components of autoimmune polyglandular syndrome type 2 are described. The prescribed treatment according to the national clinical recommendations, as well as the features of the prescription of hormone replacement therapy, described further dynamic observation at the outpatient stage and given laboratory control indicators. Conclusions are made about possible difficulties in the diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome, polyglandular insufficiency syndrome, Schmidt syndrome, adrenal insufficiency, autoimmune thyroid diseases

For citation: Bulgakova SV, Merzlova PYa, Novikova OA, Sharonova LA, Dolgikh YuA, Kosareva OV. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 in the practice of an endocrinologist. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-206>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) представляет собой редкое полиорганное заболевание, распространенность которого варьирует от 1 на 9 тыс. до 1 на 200 тыс. населения, характеризующееся нарушением функции одновременно двух и более эндокринных желез в результате аутоиммунной агрессии. При этом аутоиммунные эндокринопатии могут наблюдаться в сочетании с аутоиммунным заболеванием других органов и систем. Возможны следующие варианты развития данного синдрома в динамике:

- с последовательным поражением эндокринных желез;
- с развитием аутоиммунного процесса сразу в двух или более эндокринных железах;
- сочетание эндокринопатий аутоиммунного генеза с вовлечением неэндокринных органов [1, 2].

Классификация АПС была предложена в 1980 г. M. Neufeld и R.M. Blizzard на симпозиуме, посвященном аутоиммунным эндокринным болезням в Нью-Йорке, и основывалась только на клинических проявлениях. С. Betterle и R. Zenchette модифицировали классификацию в 2001 г., расширив данные по АПС 3-го типа [3–5]. В классификации АПС выделены 4 типа:

- АПС 1-го типа – моногенное заболевание, возникающее вследствие мутации гена *AIRE* (AutoImmune Regulator). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, чаще встречается у лиц мужского пола [3, 6]. Поскольку манифестация заболевания приходится на детский или подростковый возраст, АПС 1-го типа также называют ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатией, или синдромом Уитакера [3]. Заболевание развивается постепенно в течение нескольких лет или десятков лет [3, 6]. Критерием для постановки диагноза является наличие двух из трех компонентов клинической триады: хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН), гипопаратиреоз, кандидоз кожи и слизистых. Для постановки диагноза достаточно одного компонента, если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа [6];
- АПС 2–4-го типов относят к более распространенному, так называемому взрослому типу АПС, его манифестация может происходить с детства до старости, а новые компоненты синдрома – появляться на протяжении всей жизни. При присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может трансформироваться в другой [5]:
 - АПС 2-го типа – многофакторный патологический процесс с наследственной предрасположенностью, связан с экспрессией антигенов системы HLA (DR3/DR4, CTLA-4, HLA-B8, MICSA.1) на клетках эндокринных желез, возникающей под влиянием неблагоприятных

факторов внешней среды [3, 7]. Чаще манифестирует в возрасте 30–40 лет с преобладанием женского пола (3–4 : 1). Этот синдром характеризуется наличием в 100% случаев первичной ХНН в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) или болезни Грейвса) – синдром Шмидта и (или) с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1-го типа) – синдром Карпентера. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алопеция, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия [6; 8, с. 937–943]:

- АПС 3-го типа характеризуется сочетанием аутоиммунного заболевания щитовидной железы (болезнь Грейвса или ХАИТ) с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями в отсутствие надпочечниковой недостаточности, что характерно для АПС 1-го и 2-го типа [3, 6]. Согласно модифицированной классификации АПС (2001), в АПС 3-го типа выделяют три подтипа:
 - » АПС 3А (ХАИТ или диффузный токсический зоб и СД 1-го типа, болезнь Хирата – наличие антител (АТ) к инсулину и (или) лимфоцитарный гипопаратиреоз, преждевременное истощение яичников);
 - » АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы в сочетании с пернициозной анемией, атрофическим гастритом и (или) аутоиммунным гепатитом);
 - » АПС 3С (характеризуется присоединением алопеции, витилиго, миастении и (или) синдрома мышечной скованности к аутоиммунному заболеванию щитовидной железы) [9];
- АПС 4-го типа проявляется первичной ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями, не представленными в составе других типов АПС (аутоиммунный гипопаратиреоз, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, гипергонадотропный гипогонадизм, *myasthenia gravis*, алопеция, витилиго). С течением времени возможно изменение варианта данного АПС в связи с присоединением новых клинических проявлений аутоиммунных заболеваний [5].

Наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС [3]. Такие пациенты имеют подтвержденную аутоиммунную эндокринопатию и являются носителями аутоантител (аутоАТ) к тканям других эндокринных желез. Хотя эти пациенты не могут быть классифицированы в полной мере по типу АПС, они являются пограничными и могут манифестировать в конкретный тип АПС в будущем. Латентные формы встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически манифестировавший АПС.

Диагностика АПС затруднительна в связи с тем, что это редко встречающаяся патология, характеризующаяся наличием большого количества неспецифических симптомов. У пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с первичной ХНН встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (69–82% случаев), несколько реже – СД 1-го типа (30–52% случаев). Учитывая, что первичная ХНН – обязательный компонент АПС 2-го типа, наиболее вероятны жалобы пациента на общую слабость, усталость, немотивированное снижение массы тела, постуральное головокружение, склонность к соленой пище. Патогномичным симптомом именно первичной ХНН является золотисто-коричневая окраска кожи и слизистых оболочек с наиболее выраженной пигментацией в кожных складках и местах трения одежды, что связано с дефицитом кортизола, повышенной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и его предшественника – проопиомеланокортина, из которого также образуется меланоцитстимулирующий гормон. Однако по данному симптому тоже возможна дифференциальная диагностика, например, с нарушениями обмена желчных пигментов или гемохроматозом. Кроме того, заболевание нередко манифестирует в связи с различными стрессовыми ситуациями, например, травма или респираторная вирусная инфекция, поэтому пациент может изначально обратиться к врачу любой специальности.

При манифестации одного из компонентов АПС 2-го типа, а именно СД 1-го типа, особенно в случае его декомпенсации в виде кетоацидоза, возможно не обратить внимание на клинику аутоиммунного поражения других эндокринных желез.

Критериями лабораторной диагностики эндокринных заболеваний, входящих в состав АПС 2-го типа, являются: для первичной ХНН – низкий уровень кортизола, альдостерона, высокий уровень АКТГ и ренина, гипонатриемия и гиперкалиемия в биохимическом анализе крови; в случае присоединения ХАИТ – показатели гормонального исследования сыворотки крови характеризуются снижением свободных фракций тироксина и трийодтиронина (T_{4cb} и T_{3cb}), высоким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Реже, когда в качестве компонента синдрома присоединяется диффузный токсический зоб, в крови могут быть характерные для гиперфункции щитовидной железы изменения – высокие показатели T_{4cb} и T_{3cb} , низкий уровень ТТГ. При наличии СД 1-го типа регистрируется гипергликемия натощак (7,0 ммоль и более в плазме крови), гликированный гемоглобин 6,5% и более, в ряде случаев для диагностики скрытых/начальных нарушений углеводного обмена пациенту необходимо провести оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы.

Подтвердить аутоиммунный характер поражения эндокринных желез и диагноз АПС 2-го типа возможно с помощью скрининга на наличие циркулирующих аутоАТ. При первичной ХНН аутоиммунного генеза выявляется повышенный титр АТ к 21-гидроксилазе, для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – АТ к тиреопероксидазе, к рецептору ТТГ. При СД 1-го типа АТ могут быть обнаружены к β -клеткам поджелудочной

железы, глутаматдекарбоксилазе-65, инсулину, тирозинфосфатазе [5]. Для целиакии как возможного компонента АПС 2-го типа характерно наличие аутоАТ к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию и глиадину [10]. Пернициозная анемия и (или) гастрит аутоиммунной этиологии подтверждаются циркулирующими АТ к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла [5]. Часто в клинической практике у пациентов с одной аутоиммунной патологией манифестация компонентов АПС происходит последовательно. Развитию клинической картины предшествует латентный период, характеризующийся аутоиммунными изменениями на клеточно-молекулярном уровне, что требует проведения исследования наличия аутоАТ, характерных для других компонентов АПС.

В данной статье представлен клинический случай пациента с АПС 2-го типа, компонентами которого выступали первичная ХНН и ХАИТ с гипотиреозом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., мужского пола, 1977 года рождения (46 лет), поступил 04.05.2023 г. в эндокринологическое отделение Самарской городской больницы (СГБ) №5 по направлению из поликлиники с пометкой *cito*. На момент первичного осмотра в отделении пациент предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, особенно в положении стоя, повышенную склонность к соленой пище, периодическое снижение артериального давления (АД) до 80/50 мм рт. ст., потемнение кожных покровов, эректильную дисфункцию, снижение массы тела за последний год на 13–15 кг.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы стали беспокоить пациента с начала 2022 г. Со слов пациента, семейный анамнез по аутоиммунным и эндокринологическим заболеваниям не отягощен. Обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства в апреле 2023 г., когда возникли трудности с исполнением рабочих обязанностей: пациент работает грузчиком, дано направление к врачу-эндокринологу. По назначению эндокринолога выполнен ряд гормональных исследований (*табл. 1*).

Учитывая клинические симптомы и лабораторные данные, выставлен предварительный диагноз «первичный манифестный гипотиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность». Пациент был направлен на госпитализацию в эндокринологическое отделение СГБ №5 с целью дополнительного обследования, уточнения диагноза и лечения.

Объективно: состояние средней тяжести. Сознание ясное, на вопросы отвечает внятно, несколько заторможено. Кожные покровы бронзового цвета, пигментация наиболее выражена в естественных кожных складках, без патологических высыпаний, сухие. Вторичные половые признаки соответствуют полу и возрасту. Рост 185 см, масса тела 65 кг, индекс массы тела 18,9 кг/м² (нормальная масса тела). Отеков нет. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Щитовидная железа не увеличена, плотноэластической консистенции, безболезненная при пальпации, регионарные лимфоузлы не пальпируются.

● **Таблица 1.** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в поликлинике по назначению врача-эндокринолога (27.04.2023)

● **Table 1.** Results of laboratory tests of the patient performed in the clinic as prescribed by an endocrinologist (April 27, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Гормональные исследования		
Кортизол, нмоль/л	22,7	190–690
Т4 свободный, нг/дл	<0,4	0,70–1,48
Тиреотропный гормон (чувствительный), мкМе/мл	84,997	0,35–4,94
Электролиты		
Калий, ммоль/л	6,35	3,50–5,10
Натрий, ммоль/л	132,00	136,00–145,00
Хлор, ммоль/л	105,00	98,00–107,00

Глазные симптомы тиреотоксикоза отрицательные. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 76 ударов в минуту. Пульс ритмичный, симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 76 ударов в минуту. АД 90/60 мм рт. ст. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, часто жидкий. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Диурез без особенностей.

Выполнен ряд лабораторных и инструментальных исследований, результаты которых представлены в *табл. 2*.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, вольтаж удовлетворительный, электрическая ось сердца вертикальная. ЧСС – 68 ударов в минуту.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: структура диффузно неоднородная с зонами повышенной и пониженной эхогенности. Эхопризнаки диффузных изменений структуры щитовидной железы, нельзя исключить ХАИТ, гипоплазия левой доли. Общий объем щитовидной железы – 4,5 см³ (объем правой доли – 2,7 см³, левой доли – 1,8 см³). Регионарные лимфоузлы не увеличены.

УЗИ органов брюшинного пространства: эхопризнаки диффузных изменений структуры почек, киста левой почки малых размеров (16 × 20 мм). Область надпочечников без особенностей.

Эзофагогастродуоденофиброскопия: на момент обследования патологии не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки: органы грудной полости без патологии.

С целью исключения инфекционного характера поражения надпочечников пациенту был проведен Диаскинтест. При оценке результатов Диаскинтеста через 72 ч в месте введения не обнаружены изменения кожных

● **Таблица 2.** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в стационаре после госпитализации (04.05.2023)

● **Table 2.** Results of laboratory tests of the patient performed in the hospital after hospitalization (May 4, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	121	131–172
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,2	4,2–5,6
Гематокрит, %	34,9	39–50
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	28,7	27–35
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), г/л	349	320–370
Средний объем эритроцитов (МСV), фл	83	81–101
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,9	4,5–11
Эозинофилы, %	1	1–5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	70	47–72
Лимфоциты, %	25	19–37
Моноциты, %	4	3–11
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	339	150–400
Скорость оседания эритроцитов по Панченкову, мм/ч	30	2–15
Общий анализ мочи		
Цвет	Соломенно-желтая	Соломенно-желтая
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная
Относительная плотность	1,019	1,005–1,030
pH	Кислая	Кислая
Белок полуколичественно	Не обнаружено	–
Глюкоза полуколичественно	Не обнаружено	–
Лейкоциты, в п/зр	1–2	0–3
Эпителий плоский, в п/зр	1–2	0–3
Биохимический анализ крови		
Калий (K), ммоль/л	5,5	3,5–5,3
Натрий (Na), ммоль/л	103,3	135–148
Мочевина, ммоль/л	8,28	2,1–7,1
Креатинин, мг/моль/л	115	80–115
Билирубин общий, мг/моль/л	14,7	5–21
Холестерин, ммоль/л	4,78	2,9–5,2
Общий белок, г/л	85,1	64–85
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27	0–41
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	34	0–37
Железо (Fe), мкмоль/л	15,6	8,8–27
Глюкоза, ммоль/л	5,6	4,1–6,1

- **Таблица 2 (окончание).** Результаты лабораторных исследований пациента, выполненных в стационаре после госпитализации (04.05.2023)
- **Table 2 (ending).** Results of laboratory tests of the patient performed in the hospital after hospitalization (May 4, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Исследование сыворотки крови на гемотрансфузионные инфекции (05.05.2023)		
АТ к ВИЧ 1/2 + антиген p24	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
Анти-HCV total	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
HBsAg	Не обнаружено	Норма: не обнаружено
Антитела к <i>Treponema pallidum</i> (РМП)	Не обнаружено	Норма: не обнаружено

покровов в виде очага гиперемии и папулы, таким образом, результат трактуется как отрицательный, а значит, поражение надпочечников в результате инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* не подтвердилось.

В процессе стационарного лечения с целью уточнения диагноза был проведен ряд лабораторных исследований (табл. 3). Учитывая повышенный титр АТ к тиреопероксидазе, мы можем подтвердить аутоиммунный характер поражения щитовидной железы.

На основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных лабораторного и инструментального обследования пациенту выставлен диагноз «первичная ХНН; гипотиреоз манифестный, декомпенсация; ХАИТ, атрофическая форма; анемия хронических заболеваний легкой степени тяжести». Несмотря на сочетание первичной ХНН и первичного гипотиреоза, для подтверждения диагноза АПС 2-го типа необходима диагностика титра циркулирующих АТ к 21-гидроксилазе, данное исследование рекомендовано пациенту на амбулаторном этапе.

С целью заместительной гормональной терапии первичной ХНН пациенту был назначен препарат гидрокортизона в дозе 30 мг, разделенной на 3 приема: 15 мг в 8:00, 10 мг в 12:00 и 5 мг в 17:00. Такой режим приема препарата соответствует циркадному ритму физиологической секреции надпочечниками глюкокортикоидов с пиком в утренние часы и максимально низкой секрецией около полуночи. Количество секретируемого кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5–8 мг/м²/сут, что эквивалентно 15–25 мг/сут гидрокортизона [11]. Учитывая первичное поражение надпочечников, клинические (ортостатическая гипотензия, повышенная склонность к соленой пище) и лабораторные (повышение концентрации ионов калия и снижение концентрации ионов натрия в сыворотке крови) признаки минералокортикоидной недостаточности, для коррекции дефицита минералокортикоидов пациенту назначен препарат флудрокортизона в дозе 100 мкг в 8:00. По аналогии с циркадным ритмом кортизола, пик секреции альдостерона приходится на утренние часы [11].

- **Таблица 3.** Результаты дополнительных лабораторных исследований, выполненных во время госпитализации (10.05.2023)
- **Table 3.** Results of additional laboratory tests performed during hospitalization (May 10, 2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Гормональные исследования		
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	500,0	6,17–58,2
Тестостерон, нмоль/л	13,4	4,5–35,4
Исследование аутоантител		
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/мл	120,08	0,00–5,61

При сочетании надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза первично необходимо компенсировать именно недостаточность надпочечников, так как тиреоидные гормоны ускоряют метаболизм кортизола в печени и, соответственно, отягощают ее течение, что может привести к развитию адреналового криза [6, 12]. Также у некоторых пациентов с надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное изолированное повышение уровня ТТГ, не связанное с аутоиммунным процессом в отношении щитовидной железы. В этом случае повышение ТТГ обусловлено отсутствием ингибирующего действия глюкокортикоидов на секрецию ТТГ, и назначение заместительной терапии левотиroxином не требуется [13]. Клинически пациент стал отмечать улучшение самочувствия на 3–4-й день заместительной терапии глюкокортикоидами.

Учитывая, что одним из составляющих АПС 2-го типа может быть СД 1-го типа или LADA-диабет (латентный аутоиммунный диабет взрослых), мы провели контроль гликемии капиллярной крови пациента в динамике: 05.05.2023: 8:00 – 5,4, 11:00 – 7,2, 14:30 – 7,2 ммоль/л; 08.05.2023: 8:00 – 4,3, 11:00 – 5,6, 14:30 – 5,9 ммоль/л. Как можно заметить, результаты укладываются в целевые значения (натощак – не более 5,5 ммоль/л, через 2 ч после приема пищи – не более 7,8 ммоль/л). Также был исследован гликированный гемоглобин – показатель, отражающий средний уровень гликемии за последние 3 мес. У нашего пациента он составил 4,9%, данный результат соответствует нормальным показателям углеводного обмена. Необходимо помнить о постепенной манифестации отдельных компонентов АПС 2-го типа, в связи с этим пациенту даны рекомендации на амбулаторном этапе пройти скрининг на наличие аутоАТ к β-клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе-65 и инсулину [5, 14].

В представленных результатах биохимического анализа крови (табл. 4) в первую очередь обращает на себя внимание нормализация показателей калия и натрия, что в совокупности с клинической картиной свидетельствует о компенсации ХНН. Уровень холестерина на верхней границе нормального значения, вероятно, обусловлен гипотиреозом.

На момент контрольного осмотра пациент активных жалоб не предъявляет. Кожные покровы с легким бронзовым оттенком, отмечается снижение пигментации по сравнению с окраской при поступлении, без патологических высыпаний. Отеков нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 115/70 мм рт. ст. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. ЧСС – 80 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления в норме.

На фоне клинической компенсации первичной ХНН и нормализации содержания электролитов в сыворотке крови при контрольном обследовании пациенту назначен левотироксин натрия в дозе 50 мкг в один прием утром.

При выписке пациенту даны следующие рекомендации. Прием препарата гидрокортизона в суточной дозе 30 мг, разделенной на 3 приема: 15 мг утром, 10 мг в обед и 5 мг во время ужина. При стрессе, выраженной физической нагрузке рекомендовано увеличить утреннюю и дневную дозы на 5 мг каждую, а при инфекционных заболеваниях с лихорадкой выше 38,5 °С разрешается увеличение суточной дозы препарата в 2 раза. Допускается последующая коррекция дозы гидрокортизона на амбулаторном этапе. Прием препарата флудрокортизона 100 мкг в 8:00, рекомендован самоконтроль АД, при возникновении артериальной гипертензии (систолическое АД 140 и более или диастолическое АД 90 и более мм рт. ст.) или отеков рекомендовано обращение к врачу-эндокринологу амбулаторно для решения вопроса об уменьшении дозы флудрокортизона. Для окончательного подтверждения аутоиммунного характера поражения надпочечников рекомендовано исследовать титр АТ к 21-гидроксилазе в плановом порядке, а также контроль уровней ТТГ и T_{4cb} через 2–3 мес., контроль АКТГ, кортизола, биохимического анализа крови и гликированного гемоглобина не менее 1 раза в год. С целью своевременной диагностики пернициозной анемии как возможного компонента АПС 2-го типа необходимо ежегодное выполнение клинического анализа крови, при подозрении на дефицит цианокобаламина (витамина B_{12}) рекомендовано определение его уровня в крови [11]. Учитывая вероятность развития в рамках АПС 2-го типа целиакии и отсутствия патогномичных симптомов данного заболевания, пациенту в плановом порядке рекомендована консультация гастроэнтеролога с возможным исследованием АТ к глиадину и тканевой трансглутаминазе [10]. Пациенту разъяснена опасность физических и психоэмоциональных перегрузок. Внесены коррекции в привычный рацион: ограничение продуктов питания, богатых калием. Пациент осведомлен о возможном последующем развитии СД 1-го типа, его симптомах и важности периодического контроля гликемии.

Динамическое наблюдение

В конце августа 2023 г. пациент повторно посетил эндокринолога амбулаторно. Активно жалоб не предъявлял. Проведено контрольное лабораторное исследование клинического анализа крови, биохимического анализа крови, определение уровня АКТГ, кортизола, ТТГ, T_{4cb} . Все показатели были в референсных пределах. Исследовано наличие в сыворотке крови АТ к 21-гидроксилазе – результат

● **Таблица 4.** Результаты контрольных лабораторных исследований (12.05.2023)

● **Table 4.** Results of control laboratory tests (12.05.2023)

Показатель	Результат	Референсный интервал
Общий анализ крови		
Гемоглобин, г/л	132	131–172
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,7	4,2–5,6
Гематокрит, %	37,6	39–50
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), пг	29	27–35
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), г/л	366	320–370
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	80	81–101
Лейкоциты, $10^9/л$	11,4	4,5–11
Эозинофилы, %	1	1–5
Нейтрофилы сегментоядерные, %	75	47–72
Лимфоциты, %	20	19–37
Моноциты, %	4	3–11
Тромбоциты, $10^9/л$	323	150–400
Скорость оседания эритроцитов по Панченкову, мм/ч	20	2–15
Биохимический анализ крови		
Калий (К), ммоль/л	4,1	3,5–5,3
Натрий (Na), ммоль/л	136	135–148
Мочевина, ммоль/л	6,86	2,1–7,1
Креатинин, мкмоль/л	108	80–115
Билирубин общий, мкмоль/л	9	5–21
Холестерин, ммоль/л	5,11	2,9–5,2
Общий белок, г/л	74,4	64–85
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	39	0–41
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	29	0–37
Глюкоза, ммоль/л	5,4	4,1–6,1

1 : 40 (норма – менее 1 : 10), что позволяет нам подтвердить следующий клинический диагноз: АПС 2-го типа; первичная ХНН, медикаментозная компенсация; гипотиреоз, медикаментозный эутиреоз; ХАИТ, атрофическая форма.

Дозы препаратов гидрокортизона и флудрокортизона остались прежними, назначен прием левотироксина натрия из расчета 1,6 мкг/кг массы тела [15]. Несмотря на то что на момент контрольного обследования уровень глюкозы в биохимическом анализе крови был в пределах референсных значений, пациенту повторно разъяснена необходимость скрининга на наличие АТ к β -клеткам поджелудочной железы и глутаматдекарбоксилазе-65. Рекомендовано дальнейшее динамическое наблюдение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АПС является редкой патологией, но, учитывая разнообразные и неспецифические клинические проявления, с ним может столкнуться в практической деятельности врач любой специальности. Одновременная манифестация надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза отличается взаимно отягощающим течением, однако при назначении заместительной терапии стоит придерживаться последовательности

компенсации этих состояний. Также следует помнить о возможной последующей манифестации других аутоиммунных заболеваний в рамках АПС. Значительного улучшения качества жизни пациента с АПС можно достичь при своевременной диагностике, правильно подобранном лечении и регулярном динамическом наблюдении.



Поступила / Received 16.10.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2024
 Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Список литературы / References

1. Воробьев СВ, Хрипун ИА, Кузьменко НА, Стрельцова ЕМ, Петровская ЕЮ. Синдром Шмида в клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):88–92. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92>.
 Vorobyev SV, Khripun IA, Kuzmenko NA, Streltsova EM, Petrovskaya EYu. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-2-88-92>.
2. Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2. *BMI Case Rep*. 2015;bcr2015210506. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-210506>.
3. Давыдчик ЭВ, Снежицкий ВА, Никонова ЛВ, Тишковский С.В. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;(2):15–21. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1929>.
 Davydychik EV, Snezhitskiy VA, Nikonova LV, Tishkovskiy SV. Endocrine aspects of polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;(2):15–21. (In Russ.) Available at: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1929>.
4. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed*. 2003;74(1):9–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817789/>.
5. Трошина ЕА, Ларина АА, Терехова МА. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91–96. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96861>.
 Troshina EA, Larina AA, Terekhova MA. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium Medicum*. 2019;21(4):91–96. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96861>.
6. Ларина АА, Шаповальянц ОС, Мазурина НВ, Трошина ЕА. Диагностика и лечение аутоиммунного полиглангулярного синдрома у взрослых. *Клиническая медицина*. 2012;90(8):64–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rbfzrt>.
 Larina AA, Shapovalyants OS, Mazurina NV, Troshina EA. Diagnostics and treatment of polyglandular syndrome of adults. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(8):64–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rbfzrt>.
7. Singh G, Jialal I. *Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>.
8. Дедов ИИ, Мельниченко ГА (ред.). *Эндокринология: национальное руководство*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 1112 с.
9. Газизова ГР, Шайдуллина МР, Валеева ФВ, Галиева АИ. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):78–83. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83>.
 Gazizova GR, Shaydullina MR, Valeeva FV, Galieva AI. Autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83>.
10. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*. 2018;10(7):814. <https://doi.org/10.3390/nu10070814>.
11. Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Юкина МЮ, Фадеев ВВ, Бельцевич ДГ и др. *Первичная надпочечниковая недостаточность: клинические рекомендации*. М.; 2021. 72 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/524_2.
12. Meyer G, Badenhop 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):347–353. <https://doi.org/10.1111/cen.13043>.
13. Ларина АА, Трошина ЕА, Иванова ОН. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(3):43–52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
 Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(3):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Никонова ТВ, Сухарева ОЮ и др. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(15):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
 Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Shamkhalova MS, Nikonova TV, Sukhareva OYu et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(15):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12505>.
15. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Фадеев ВВ, Моргунова ТБ. *Гипотиреоз: клинические рекомендации*. М.; 2021. 34. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/531_3.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова
 Написание текста – П.Я. Мерзлова, О.А. Новикова
 Сбор и обработка материала – П.Я. Мерзлова, О.А. Новикова, Л.А. Шаронова
 Обзор литературы – Ю.А. Долгих, О.В. Косарева
 Анализ материала – П.Я. Мерзлова, Л.А. Шаронова, Ю.А. Долгих
 Редактирование – Л.А. Шаронова, С.В. Булгакова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova
 Text development – Polina Ya. Merzlova, Olga A. Novikova
 Collection and processing of material – Polina Ya. Merzlova, Olga A. Novikova, Lyudmila A. Sharonova
 Literature review – Yulia A. Dolgikh, Olga V. Kosareva
 Material analysis – Polina Ya. Merzlova, Lyudmila A. Sharonova, Yulia A. Dolgikh
 Editing – Lyudmila A. Sharonova, Svetlana V. Bulgakova
 Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; врач-эндокринолог, Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; variola_vera@inbox.ru

Новикова Ольга Александровна, врач-эндокринолог 1-й квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии, Самарская городская больница №5; 443051, Россия, Самара, ул. Республиканская, д. 56; <https://orcid.org/0009-0008-5073-9897>

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

Polina Ya. Merzlova, Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Endocrinologist, Samara City Hospital No. 5; 56, Republikanskaya St., Samara, 443051, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; variola_vera@inbox.ru

Olga A. Novikova, Endocrinologist of the 1st Qualification Category, Head of the Endocrinology Department, Samara City Hospital No. 5; 56, Republikanskaya St., Samara, 443051, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-5073-9897>

Ludmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>