

ПОЗДНЯЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА 1 ТИПА ГИПОПАРАТИРЕОЗОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ



© Н.Ф. Нуралиева*, А.А. Лавренюк, А.С. Галеев, М.Ю. Юкина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, Россия

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1 типа (АПС 1) — редкое генетическое заболевание, обусловленное мутацией в гене аутоиммунного регулятора *AIRE*. Диагноз обычно устанавливается на основании сочетания минимум двух компонентов классической триады: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность. Также в рамках АПС 1 встречаются другие аутоиммунные заболевания, в том числе щитовидной железы, которые могут манифестировать до основных проявлений. Заболевание чаще диагностируют в детском возрасте, однако некоторые компоненты могут развиваться и у взрослых пациентов. Поскольку компоненты синдрома возникают не одновременно, верификация диагноза нередко отсрочена. Значительную трудность в ведении пациентов с АПС 1 представляет подбор оптимальных доз препаратов вследствие полипрагматии, а также ввиду частого аутоиммунного и/или кандидозного поражения органов желудочно-кишечного тракта. Мы представляем клинический случай пациентки с нетипичным течением АПС 1, у которой первые эндокринные компоненты (гипопаратиреоз и гипотиреоз) диагностированы во взрослом возрасте. Этот случай подчеркивает фенотипическое разнообразие АПС 1, а также трудности в подборе терапии при сочетании нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный полиглангулярный синдром; гипопаратиреоз; первичная надпочечниковая недостаточность; первичный гипотиреоз.

LATE MANIFESTATION OF AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 WITH HYPOPARATHYROIDISM AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

© Nurana F. Nuralieva*, Anastasiia A. Lavreniuk, Azat S. Galeev, Marina Yu. Yukina, Nadezhda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS 1) is a rare genetic disorder caused by a mutation in the autoimmune regulator *AIRE* gene. The diagnosis is usually based on the combination of at least two components of the classic triad: mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency. Other autoimmune disorders, including thyroid diseases, also occur and may manifest before the primary components. The disease is more likely to manifest during infancy, but some components may develop in adult patients. As the components of the syndrome do not occur simultaneously, verification of the diagnosis is often delayed. A significant challenge in the management of patients with APS 1 is the selection of optimal drug doses due to polypragmasy and the frequent presence of autoimmune disorders and/or candidiasis of the gastrointestinal tract. We present a clinical case of a patient with an atypical course of APS 1, in whom the first endocrine components (hypoparathyroidism and hypothyroidism) were diagnosed in adulthood. This case highlights the phenotypic diversity of APS 1, and the difficulties in selecting therapy when several autoimmune endocrine diseases are combined.

KEYWORDS: autoimmune polyglandular syndrome; hypoparathyroidism; primary adrenal insufficiency; primary hypothyroidism.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) — группа заболеваний, характеризующаяся сочетанием двух и более аутоиммунных эндокринных заболеваний. Также компонентами АПС могут быть неэндокринные аутоиммунные патологии. АПС включают моногенные заболевания, такие как АПС 1 типа и IPEX синдром (I — иммунная дисфункция, PE — полиэндокринопатия, X — сцепленный синдром), а также синдромы с полигенным типом наследования, такие как АПС 2 типа [1].

АПС 1, также известный как аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия

(APECED; OMIM: 240300) — редкое заболевание с ауто-сомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией в гене аутоиммунного регулятора *AIRE* (21q22.3), манифестирующее, как правило, в детском возрасте. Частота встречаемости по всему миру варьирует от 1:100 000 до 1:80 000 новорожденных в зависимости от популяции [2]. Диагноз устанавливается при наличии минимум двух из трех основных проявлений: кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, первичная надпочечниковая недостаточность. Как правило, АПС 1 манифестирует кандидозом кожи и слизистых оболочек в возрасте до 5 лет, далее развиваются гипопаратиреоз и надпочечниковая недостаточность [3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, самым распространенным компонентом АПС 1 (79–86,1%) [4, 5] является гипопаратиреоз. Данное заболевание манифестирует в возрасте $8,4 \pm 10,2$ года (диапазон 0,5–56 лет) и в большинстве случаев (34,8%) является первым эндокринным проявлением синдрома. Первичная надпочечниковая недостаточность диагностируется в возрасте $18,8 \pm 18,6$ года (диапазон 2–76 лет) и является первым эндокринным проявлением синдрома в 17% случаев. Компонентами АПС1 также могут быть и другие аутоиммунные заболевания: как эндокринные (первичный гипогонадизм, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа), так и неэндокринные (аутоиммунный гепатит, витилиго, алопеция, пернициозная анемия и др.). Так, аутоиммунные заболевания щитовидной железы в дебюте диагностируются в 5,7% случаев, средний возраст пациентов на момент диагностики составляет $14,8 \pm 6,2$ года (диапазон 3–37 лет). Согласно результатам обследования итальянской когорты, включавшей 158 больных АПС 1, за время наблюдения ($23,7 \pm 15,1$ года) аутоиммунные тиреопатии (у 93,2% пациентов — аутоиммунный тиреоидит) развились в 27,8% случаев [4].

Так как АПС 1 представляет собой орфанное заболевание, нередко приходится сталкиваться с низким уровнем осведомленности врачей, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к развитию у пациента жизнеугрожающих состояний, таких как острая гипокальциемия, аддисонический криз и прочие. Более того, в клинической практике нередко встречаются случаи нетипичного течения данного синдрома, при которых сроки постановки правильного диагноза также существенно увеличиваются. Лечение пациентов с АПС1 может представлять значительные сложности, в связи с вынужденной пожизненной полипрагмазией, а также особенностями фармакокинетики лекарственных препаратов при кандидозном или аутоиммунном поражении органов желудочно-кишечного тракта.

С учетом вышесказанного, представляем клинический случай нетипичного течения АПС 1 с поздним дебютом эндокринных компонентов. Данный случай подчеркивает фенотипическое разнообразие АПС 1, а также трудности в подборе оптимальной терапии при сочетании нескольких аутоиммунных эндокринных заболеваний.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка К. впервые госпитализирована в отдел терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2018 г. в возрасте 25 лет. На момент госпитализации предъявляла жалобы на выпадение волос на голове, нерегулярные менструации, периодическую головную боль, головокружение, снижение памяти.

Из анамнеза известно, что в возрасте 13 лет после перенесенного сотрясения головного мозга возник судорожный синдром. В 24 года впервые исследованы показатели кальций-фосфорного обмена, выявлена гипокальциемия, снижение уровня паратгормона до $0,32$ пмоль/л, установлен диагноз гипопаратиреоза, инициирована терапия активной (альфакальцидол $1,5$ мкг/сут) и нативной (колекальциферол 7000 МЕ/нед) формами витамина D. На фоне лечения судороги не возникали.

В 22 года диагностирован первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, инициирована терапия левотироксином натрия в дозе 75 мкг/сут, с последующей титрацией дозы до $112,5$ мкг/сут.

Также из анамнеза известно, что с 14 лет отмечала выпадение волос, в том числе ресниц и бровей, в 24 года диагностирована гнездная алопеция, по поводу чего в 2017–2018 гг. в течение 5 месяцев получала дексаметазон в суточной дозе 4 мг.

С 11 лет отмечала приступы потери сознания, сопровождавшиеся снижением артериального давления до $70/50$ мм рт.ст., возникавшие на фоне стрессовых ситуаций и при длительном голодании. В 25 лет однократно — потеря сознания при пропуске приема дексаметазона. Кроме того, с подросткового возраста периодически отмечала тягу к соленой пище.

В 16 лет выявлен дефицит витамина B12, по данным эзофагодуоденоскопии отмечались признаки поверхностного гастрита, дуоденита. Получала курсы терапии препаратами витамина B12 и фолиевой кислоты.

С 22 лет отметила нарушение ранее регулярного (menarche в 12 лет) менструального цикла с задержками до 1–1,5 месяца. Специфического обследования и лечения не проводилось.

В возрасте 25 лет впервые диагностирован вагинальный кандидоз.

Переломы и операции пациентка отрицала. Семейный анамнез отягощен по сахарному диабету 2 типа у деда по материнской линии и раку головного мозга у деда по отцовской линии.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

При осмотре: вес — 63 кг, рост — 161 см, индекс массы тела — $24,3$ кг/м². Кожные покровы чистые, не гиперпигментированы. Очаги алопеции на волосистой части головы, брови и ресницы редкие. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная при пальпации, неоднородной структуры. Пульс — 72 удара в минуту. Артериальное давление — $110/70$ мм рт.ст. Симптомы Хвостека и Труссо отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального обследования пациентки приведены в таблице 1.

При поступлении на фоне терапии альфакальцидолом $1,5$ мкг/сут отмечалась декомпенсация гипопаратиреоза, однако клинические признаки гипокальциемии отсутствовали. В рамках скрининга осложнений гипопаратиреоза выполнено УЗИ почек, высказано подозрение о наличии нефрокальциноза. По результатам биохимического анализа крови данных относительно снижения скорости клубочковой фильтрации не получено. На электрокардиограмме фиксировалось удлинение интервала QT, что в отсутствие других электролитных нарушений, а также сопутствующих заболеваний и приема препаратов, при которых отмечается удлинение интервала QT, вероятно, обусловлено гипокальциемией.

На фоне приема левотироксина натрия в дозе $112,5$ мкг при исследовании ТТГ диагностирована медикаментозная компенсация первичного гипотиреоза. При УЗИ щитовидной железы общий объем составил $5,9$ см³, в правой доле — гипозоногенное образование размерами $0,8 \times 1,0 \times 0,5$ см. Уровень кальцитонина — в пределах

Таблица 1. Терапия гипопаратиреоза и гипотиреоза и результаты лабораторного обследования пациентки, полученные во время госпитализаций в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2018 по 2022 гг.

Показатель	Июнь 2018 г.	Январь 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2021 г.	Март 2022 г.	Декабрь 2022 г.	РИ
Жалобы при поступлении	на выпадение волос на голове, нерегулярные менструации, головную боль, головокружение и снижение памяти	на тягу к соленой пище, снижение памяти, головную боль, отеки нижних конечностей, запоры, слоистость ногтей, нерегулярные менструации	на снижение памяти, головную боль, запоры, нерегулярные менструации	на снижение памяти, выпадение волос, головную боль, нерегулярные менструации, «приливы», перебои в работе сердца	на жидкий стул до двух раз в день, судороги, нерегулярные менструации	на прибавку в весе на 2 кг в месяц, выпадение волос, нерегулярные менструации	-
Терапия гипопаратиреоза при поступлении	АК 1,5 мкг днем	АК 1 мкг днем КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером КК 1500 мг утром и днем, 2000 мг вечером К 40 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером, 0,25 мкг на ночь КК 1500 мг утром, днем и вечером, 500 мг на ночь К 30 кап/нед	-
Альбумин-скорректированный кальций при поступлении, ммоль/л	1,82	2,08	1,94	1,8	1,74	1,94	2,15–2,55
Фосфор при поступлении, ммоль/л	1,95	2,06	2,3	2,33	1,62	1,83	0,74–1,52
Кальций суточной мочи, ммоль/сут	1,1	1,06	0,92	1,08	-	2,65	2,5–8
Терапия гипопаратиреоза при выписке	АК 0,25 мкг утром и вечером КК 1000 утром и 1500 вечером	АК 1 мкг днем, 0,5 мкг вечером КК по 1500 мг днем и на ночь К 30 кап/нед	АК 0,75 мкг днем, 0,5 мкг ночью КК 2500 мг днем, 2000 мг на ночь К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, днем и вечером КК 1500 мг утром, днем и вечером К 30 кап/нед	АК 1 мкг утром, 1,5 мкг днем, 2 мкг вечером, 2 мкг на ночь КК 1500 мг утром и днем, 1000 мг вечером и на ночь К 45 кап/нед	АК 1 мкг утром, 2 мкг днем, вечером и 1,5 мкг на ночь КК 1500 мг утром, днем, вечером и 1000 мг на ночь К 30 кап/нед	-
Альбумин- скорректированный кальций при выписке, ммоль/л	2,09	1,98	2,04	2,13	1,88	2,85	2,15–2,55
Фосфор при выписке, ммоль/л	1,78	1,85	1,97	2,27	1,44	2,11	0,74–1,52
25(ОН)витамин D, нг/мл	36,9	-	-	38,9	31,1	37,7	30–100
Магний, ммоль/л	0,82	-	0,796	0,71	0,686	0,79	0,7–1,05
Креатинин, мкмоль/л	74,4	93,6	74,5	83	75,8	85,4	50–98
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	97	73	96	83	92	80	-
Кортизол утром, нмоль/л	402,8	-	1,94	-	-	-	123–626
АКТГ утром, пг/мл	83,09	-	1875	-	-	-	7–66
Альдостерон, пмоль/л	121	-	-	-	-	-	70,9–980

Окончание таблицы 1

Показатель	Июнь 2018 г.	Январь 2019 г.	Декабрь 2019 г.	Март 2021 г.	Март 2022 г.	Декабрь 2022 г.	РИ
Ренин, МЕ/л	>500,0	>500,0	41,22	-	2,63	286,5	2,8–39,9
Калий, ммоль/л	5	4,8	4,3	4,2	3,03	4,3	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	138	141	142	142	142,8	137,2	136–145
Антитела к 21-гидроксилазе, ммоль/л	2,94	-	1,77	-	-	-	<0,4
Терапия гипотиреоза при поступлении	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 63 кг)	Левотироксин натрия 125 мкг (вес пациентки — 63 кг)	Левотироксин натрия 100 мкг (вес пациентки — 60 кг)	Левотироксин натрия 100 мкг (вес пациентки — 59 кг)	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 59 кг)	Левотироксин натрия 112,5 мкг (вес пациентки — 59 кг)	-
ТТГ, мМЕ/л	0,97	0,048	0,88	6,27	6,57	0,034	0,25–3,5
Антитела к ТПО, МЕ/мл	381,4	-	-	-	-	-	0–5,6
Антитела к ТГ, МЕ/мл	4000	-	-	-	-	-	0–115
Глюкоза, ммоль/л	4,94	-	5,28	5,1	4,09	5,45	3,1–6,1
Инсулин, мкЕ/мл	13,51	-	8,27	10,8	3,47	-	2,3–26,4
С-пептид, нг/мл	2,6	-	2,07	-	2,07	-	1,1–4,4
Гликированный гемоглобин, %	5,8	-	-	5,5	5,8	5,3	4–6
Антитела к глута- матдекарбоксила- зе, Ед/мл	0,4	-	-	-	-	-	0–1
Антитела к транспортеру цинка 8, Ед/мл	<1,0	-	-	-	-	-	0–15
Антитела к тирозинфосфатазе, Ед/мл	1,9	-	-	-	-	-	0–10
Антитела к островковым клеткам, Ед/мл	0,26	-	-	-	-	-	0–1
Антитела к инсулину, Ед/мл	1,31	-	-	-	-	-	0–10
ФСГ, Ед/мл	53 д. м. ц. 16,4	12 д. м. ц. 31,4	-	-	-	-	Ф. ф.: 1,9–11,7; л. ф.: 1,4–9,6
ЛГ, Ед/мл	53 д. м. ц. 9,13	12 д. м. ц. 24,8	-	-	-	-	Ф. ф.: 2,6–12; л. ф.: 0,8–15,5
Эстрадиол, пмоль/л	53 д. м. ц. 283,96	12 д. м. ц. 332,25	-	-	-	-	Ф. ф.: 97–592; л. ф.: 120–738
Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA), МЕ/мл	-	1,1	-	-	0,87	-	0–10
Антитела к глиадину IgA, МЕ/мл	-	3,07	-	-	1,6	-	0–12
Витамин В12, пг/мл	-	311	226	-	-	164	191–663

Примечание: РИ — референсный интервал, АК — альфакальцидол, КК — карбонат кальция, К — колекальциферол, ТПО — тиреопероксидаза, ТГ — тиреоглобулин, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ТТГ — тиреотропный гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, кап/нед — капель в неделю (1 капля — 500 МЕ), д. м. ц. — день менструального цикла, ф. ф. — фолликулиновая фаза, л. ф. — лютеиновая фаза.

Полужирным выделены показатели, не соответствующие референсному диапазону.

референсных значений (менее 1 пг/мл). По результатам цитологического исследования материала, полученного при пункционной биопсии, подтверждена зона аутоиммунного тиреоидита (Bethesda II).

С учетом длительного анамнеза дефицита витамина B12, для исключения аутоиммунного поражения слизистой оболочки желудка выполнена эзофагогастродуоденоскопия, диагностирован кандидоз пищевода и поверхностный гастрит.

Принимая во внимание данные анамнеза (эпизоды потери сознания, снижение артериального давления, тягу к соленой пище), а также наличие двух основных компонентов АПС 1, заподозрена первичная надпочечниковая недостаточность. Уровень кортизола крови утром соответствовал «серой зоне», АКТГ повышен незначительно (менее чем в 2 раза по отношению к верхней границе референсного интервала), также отмечено повышение уровня ренина при нормальном значении альдостерона и электролитов крови. Выполнена проба с инсулиновой гипогликемией: минимальный уровень глюкозы составил 0,5 ммоль/л, пиковый уровень кортизола — 481,6 нмоль/л. Таким образом, диагностирована латентная надпочечниковая недостаточность. Аутоиммунный генез заболевания подтвержден на основании выявленного повышенного уровня антител к 21-гидроксилазе. С целью генетического подтверждения диагноза АПС 1 выполнено секвенирование гена *AIRE*: выявлена компаунд-гетерозиготная мутация с.769C>T и с.821delG.

Для исключения других возможных компонентов АПС исследованы уровни глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина и С-пептида, данных за сахарный диабет не получено. Для прогнозирования риска развития сахарного диабета 1 типа выполнен забор крови на антитела к компонентам бета-клеток поджелудочной железы — в пределах референсных значений.

С учетом нарушения менструального цикла, исследованы уровни половых гормонов — убедительных данных за первичный гипогонадизм не получено. Проведено УЗИ органов малого таза: выявлены признаки гипоплазии яичников (правый яичник — 1,0 см³, левый — 0,7 см³). С учетом уровня антимюллерова гормона <0,1 нг/мл (0,1–10,6), сделан вывод о сниженном овариальном резерве.

Лечение

В стационаре проведена коррекция терапии гипопаратиреоза: доза альфакальцидола снижена до 0,5 мкг/сут и распределена на два приема (днем и на ночь), дополнительно назначен кальция карбонат по 1500 мг днем и на ночь. Продолжена терапия колекальциферолом в поддерживающей дозе 15 000 МЕ (30 капель) в неделю. На фоне коррекции терапии достигнута медикаментозная субкомпенсация заболевания. Консультирована гастроэнтерологом по поводу кандидоза слизистой оболочки пищевода, назначена терапия противогрибковым антибиотиком. Учитывая диагностированную первичную надпочечниковую недостаточность, инициировано лечение гидрокортизоном 15 мг/сут (10 мг утром и 5 мг вечером) и флудрокортизоном 0,025 мг утром. На фоне приема 112,5 мкг левотироксина натрия отмечался эутиреоз, коррекции дозы препарата не требовалось. Консультирована гинекологом, рекомендован прием диогестерона с 16 по 25 день менструального цикла.

Исход и результаты последующего наблюдения

Далее неоднократно госпитализирована в отдел терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Результаты обследования в динамике приведены в таблице 1.

На протяжении всего периода наблюдения, несмотря на динамический контроль показателей кальций-фосфорного обмена и коррекцию терапии, достичь компенсации хронического гипопаратиреоза не удавалось. При этом данных за гипомагниемии на всем протяжении заболевания не получено (за исключением однократного невыраженного снижения уровня магния в марте 2022 г.). При УЗИ почек в динамике признаков нефрокальциноза не выявлено. При очередном скрининге осложнений хронического гипопаратиреоза в марте 2022 г. выявлена осложненная начальная катаракта обоих глаз. При денситометрии показатели минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости превышали возрастную норму (5,4 SD и 3,1 SD по Z-критерию соответственно), в лучевой кости показатель соответствовал возрастной норме (0,4 SD по Z-критерию), что, наиболее вероятно, обусловлено хроническим гипопаратиреозом.

Необходимо отметить, что доза левотироксина натрия также многократно менялась в связи с недостижением медикаментозной компенсации гипотиреоза или развитием ятрогенного тиреотоксикоза, несмотря на отсутствие значимых колебаний веса пациентки и соблюдение режима приема медикаментов (интервал длительностью минимум 4 часа между приемом левотироксина и препаратов витамина D). По нашему мнению, у больной отмечалась вариабельность всасывания препарата в кишечнике, в связи с чем проведен скрининг целиакии, однако повышения антител к тканевой транслугтаминазе и глиадину не выявлено. Рекомендовано расширенное обследование в условиях гастроэнтерологического стационара.

За период наблюдения проводилась титрация дозы флудрокортизона под контролем уровня ренина и электролитного состава крови. В 2019 г. на фоне приема гидрокортизона 12,5 мг/сут и флудрокортизона 0,1 мг/сут перенесла хирургическое лечение под общей анестезией (октябрь) и удаление зуба (декабрь), при этом коррекция заместительной терапии глюкокортикостероидами не проводилась, вмешательства перенесла удовлетворительно. В связи с чем заподозрено волнообразное течение латентной надпочечниковой недостаточности. В декабре 2019 г. повторно проведена проба с инсулиновой гипогликемией на фоне отмены заместительной терапии надпочечниковой недостаточности в стационарных условиях: пиковый уровень кортизола на фоне достижения гипогликемии составил 2,52 нмоль/л, также отмечено выраженное повышение АКТГ, что подтвердило наличие первичной надпочечниковой недостаточности. Доза гидрокортизона увеличена до 15 мг/сут. Учитывая показатели электролитов и ренина, доза флудрокортизона оставлена прежней — 0,1 мг/сут.

В связи с дефицитом витамина B12, пациентка продолжала получать курсовое лечение цианкобаламином. При очередной эзофагогастродуоденоскопии в январе 2019 г. диагностирован атрофический гастрит, а также

выявлены антитела к внутреннему фактору Кастла (к париетальным клеткам желудка не обнаружены), что подтвердило аутоиммунный генез заболевания.

В январе 2019 г. заподозрен гипергонадотропный гипогонадизм, который верифицирован в феврале 2020 г.: на седьмой день менструального цикла ФСГ — 38,2 Ед/л (1,9–11,7), ЛГ — 21,7 Ед/л (2,6–12,1), эстрадиол — 78,8 пмоль/л (97–592). Вопрос об инициации заместительной гормональной терапии отложен в связи с тромбоцитозом (максимально до 542×10^9 кл/л (152–372); согласно результатам УЗИ органов брюшной полости, не обусловлен гипосплением) и необходимостью дополнительных исследований по рекомендации гематолога.

За период наблюдения неоднократно диагностированы рецидивы кандидоза пищевода, влагалища, а также слизистой оболочки полости рта, по поводу которых назначалось соответствующее лечение. По поводу гнездной алопеции трихологом назначались внутривенные инъекции дипроспана с положительным эффектом.

В октябре 2021 г. пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию (средней степени тяжести). На фоне инфекционного заболевания отмечалось обострение кандидоза слизистых оболочек. После реконвалесценции появилась диарея с реактивным гепатитом, развился судорожный синдром. В период госпитализации в ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России диагностирована декомпенсация гипопаратиреоза, что потребовало назначения высоких доз альфакальцидола и карбоната кальция. С учетом диареи проводилось временное увеличение дозы гидрокортизона до 20 мг/сут. В связи с признаками передозировки флудрокортизоном, доза препарата уменьшена до 0,025 мг/сут. Несмотря на нецелевой показатель ТТГ, коррекция заместительной терапии левотироксином натрия не проводилась — в связи с диарейным синдромом и медикаментозной субкомпенсацией глюкокортикоидной недостаточности. Также после перенесенной новой коронавирусной инфекции отмечено прогрессирование алопеции до тотальной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует нетипичное течение АПС 1 с поздней манифестацией основных компонентов синдрома и выявлением их на стадии минимальных клинических проявлений. Первым эндокринным компонентом, который, однако, не является основным, стал первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита. Как отмечалось ранее, аутоиммунные тиреопатии нередко развиваются в составе АПС 1. Более того, предполагается наличие ассоциации аутоиммунного тиреоидита при данном синдроме с мутацией в кодоне 228 (G228W) в гене *AIRE* [6]. Однако в отношении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, как первых компонентов АПС 1, литературные данные весьма ограничены. Таким образом, представленный нами клинический случай наглядно демонстрирует необходимость накопления клинических и генетических данных пациентов с АПС 1 для изучения генотип-фенотипических ассоциаций.

Несмотря на наличие у пациентки с 13 лет судорог, которые, с высокой вероятностью, были проявлением основного компонента АПС 1 — гипопаратиреоза, ди-

агноз был установлен только в возрасте 24 лет. Слизистый кандидоз диагностирован в возрасте 25 лет, однако не исключается субклиническое течение данного заболевания в более раннем возрасте. Аддисонического криза удалось избежать, вероятно, за счет приема глюкокортикостероидов по поводу алопеции, а также раннего выявления (на латентной стадии гипокортицизма) и назначения заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Также у пациентки имелись другие аутоиммунные заболевания: алопеция, пернициозная анемия вследствие аутоиммунного гастрита, гипергонадотропный гипогонадизм, которые часто ассоциированы с АПС 1. Не исключается, что нетипичное течение синдрома обусловлено генетическими особенностями. Так, мутация с.821delG в гене *AIRE* ранее описана лишь у одного пациента [7] (в то время как мутация с.769C>T является самой часто встречаемой в российской популяции). Таким образом, представленный клинический случай подчеркивает необходимость продолжить изучение фенотип-генотипических корреляций при АПС 1.

Основная сложность данного клинического случая заключалась в подборе оптимальных доз препаратов кальция и активной формы витамина D. Несмотря на коррекцию терапии, соблюдение пациенткой диетических рекомендаций и динамический контроль показателей кальций-фосфорного обмена, достичь медикаментозной компенсации гипопаратиреоза не удавалось, что, очевидно, привело к развитию у пациентки осложненной катаракты. Кроме того, длительной субкомпенсацией заболевания обусловлена адаптация пациентки к хронической гипокальциемии и отсутствие специфических для гипопаратиреоза жалоб практически при каждой госпитализации в стационар. Вероятно, причиной сложностей при подборе доз препаратов кальция, альфакальцидола, а также левотироксина натрия являются лекарственные взаимодействия. Так, гидрокортизон снижает всасывание препаратов кальция [8]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие в пользу влияния глюкокортикоидов на метаболизм витамина D: усиление инактивации 25(OH)витамина D и 1,25(OH)₂витамина D [9]. Вместе с тем препараты кальция могут нарушать всасывание левотироксина натрия [10]. Несмотря на соблюдение пациенткой рекомендаций по разобщению приема препаратов во времени, мы не исключаем лекарственные взаимодействия после абсорбции препаратов. Кроме того, по данным литературы, в 25% случаев компонентами АПС 1 становятся аутоиммунные гастроинтестинальные заболевания: аутоиммунный гастрит, мальабсорбция, стеаторея [7], что также существенно влияет на фармакокинетику препаратов. В связи с чем пациентке рекомендовано расширенное гастроэнтерологическое обследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика АПС часто затруднена. Выявление даже одного аутоиммунного заболевания у пациента должно насторожить врача в отношении потенциальной возможности наличия или развития в будущем АПС. Так, гипопаратиреоз является первым по частоте встречаемости компонентом АПС 1 [11], поэтому в случае его выявления необходимо провести скрининг других компонентов синдрома, в первую очередь

надпочечниковой недостаточности [12]. Однако нередко выявлению основных компонентов АПС 1 предшествует диагностика других аутоиммунных эндокринных заболеваний, в том числе щитовидной железы. Также, несмотря на то что заболевание в большинстве случаев манифестирует в детском и подростковом возрасте, следует помнить: любой из компонентов АПС 1 может развиваться и во взрослом возрасте.

При лечении пациентов с несколькими аутоиммунными эндокринными патологиями могут возникнуть трудности в подборе терапии, главным образом, в связи с вынужденной полипрагмазией, а также нарушением всасывания препаратов на фоне поражения органов желудочно-кишечного тракта. Учитывая сложности в подборе терапии, сочетание эндокринных и других аутоиммунных заболеваний, необходимость динамического наблюдения и своевременного выявления новых компонентов, пациентов с АПС 1 должна курировать мультидисциплинарная команда в условиях специализированных центров, а также при помощи телемедицинских технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания «Хронический послеоперационный и нехирургический гипопаратиреоз: предикторы осложнений заболевания и контроль диагностики, лечения и мониторинга пациентов с использованием систем поддержки принятия врачебных решений», регистрационный номер 123021300171-7.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Клиническая и экспериментальная тиреология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(5):270-277. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.40>
2. Lima Ferreira J, Simões de Carvalho F, Marques AP, et al. Hypoparathyroidism as the single major component for decades of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2020. doi: <https://doi.org/10.1530/edm-20-0083>
3. Björklund G, Pivin M, Hangan T, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmunity Reviews*, vol. 21, no. 8. Elsevier B.V., 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103135>
4. Garelli S et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(11):2493-2510. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01585-6>
5. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, et al. Clinical Variation of Autoimmune Polyendocrinopathy–Candidiasis–Ectodermal Dystrophy (APECED) in a Series of 68 Patients. *N Engl J Med*. 1990;322(26):1829-1836. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>
6. Cetani F, Barbesino G, Borsari S, et al. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4747-52. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7884>
7. Orlova E.M. et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(9):3546-3556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00139>
8. Homik J, Suarez-Almazor M.E, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000952>
9. Mazziotti G, Formenti AM, Frara S, et al. Vitamin D and Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Front Horm Res*. 2018;50:149-160. doi: <https://doi.org/10.1159/000486078>
10. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of Calcium Carbonate on the Absorption of Levothyroxine. [Online]. Available: <https://jamanetwork.com/>
11. Wang YB, et al. Characterization of the clinical and genetic spectrum of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Chinese case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01933-y>
12. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, et al. Multiplex Autoantibody Detection in Patients with Autoimmune Polyglandular Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences Article J. Mol. Sci*, 2021. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602; e-mail: nnurana@yandex.ru

Лавренюк Анастасия Андреевна [Anastasiia A. Lavreniuk, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-6874>; eLibrary SPIN: 3864-2217; e-mail: lavanasta.box@gmail.com

Галеев Азат Сергеевич [Azat S. Galeev, MD]; e-mail: ellegaleev@yandex.ru

Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadezhda M. Platonova, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена 20.11.2023. Рукопись одобрена: 25.12.2023. Received: 20.11.2023. Accepted: 25.12.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Нуралиева Н.Ф., Лаврениук А.А., Галеев А.С., Юкина М.Ю., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Поздняя манифестация аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа гипопаратиреозом и аутоиммунным тиреоидитом // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2023. — Т. 19. — № 2. — С. 18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Nuralieva NF, Lavreniuk AA, Galeev AS, Yukina MYu, Platonova NM, Troshina EA. Late manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 with hypoparathyroidism and autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2023;19(2):18-25. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12767>