

8. Mayo, K. E. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling. Recent Progress in Hormone Research-Volume 50: Proceedings of the 1993 Laurentian Hormone Conference / K. E. Mayo, P. A. Godfrey, S. T. Suhr // Academic Press. – 2013. – № 35.
9. Melatonin induces browning of inguinal white adipose tissue in Zucker diabetic fatty rats / A. Jiménez-Aranda [et al.] // Journal of pineal research. – 2013. – № 55 (4). – P. 416–423.
10. National Center for Health Statistics. Quick-Stats: percentage of adults who reported an average of  $\leq 6$  hours of sleep per 24-hour period, by sex and age group—United States, 1985 and 2004 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2005. – № 54. – P. 933.
11. The effects of melatonin on Ca(2+) homeostasis in endothelial cells / L. Pogan [et al.] // J. Pineal Res. – 2002. – № 33. – P. 37–47.
12. The metabolic consequences of sleep deprivation / K. L. Knutson [et al.] // Sleep medicine reviews. – 2007. – № 11 (3). – P. 163–178.
13. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr. Scand. – 1983. – № 67 (6). – P. 361–370.
14. Zisapel N. Drugs for insomnia / N. Zisapel // Expert opinion on emerging drugs. – 2012. – № 17 (3). – P. 299–317.

## АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

*М. В. Левкина, Е. А. Бондаренко, Л. Н. Шилова*

### Кафедра госпитальной терапии, ВПТ с курсом клинической ревматологии ВолГМУ

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) – достаточно редко встречающаяся аутоиммунная патология, представляющая собой поражение нескольких эндокринных желез, приводящее к их недостаточности, которое может сочетаться с неэндокринными аутоиммунными заболеваниями (соединительной ткани, гематологическими, желудочно-кишечными и другими поражениями) [5].

Впервые АПС был описан в 1855 г. английским врачом эндокринологом Т. Аддисоном. Он представил клинический случай пациента с надпочечниковой недостаточностью, у которого было так же выявлено витилиго, пернициозная анемия. Позже были описаны комбинации различных аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Синдром Шмидта – это сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита – M. Schmidt [6] в 1926 г. Классическая триада: гипопаратиреоз, кожно-слизистый кандидоз и первичная надпочечниковая недостаточность, являющиеся классическим портретом АПС 1-го типа, в 1946 г. изучили Уитакер и соавт.

Сочетание болезни Аддисона и сахарного диабета (СД) 1-го типа было опубликовано учеными D. Beaven и соавт. [2] в 1959 г., а C. Carpenter [2, 9] описал сочетание синдрома

Шмидта с СД 1. Наличие у пациента болезни Аддисона, АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) и СД 1-го типа получила название синдрома Карпентера [2].

**Классификация АПС** была представлена впервые Neufeld и Blizzard в 1980 г. На основании клинических данных в ней выделяли 4 типа АПС (см. табл.).

Модифицированная классификация 2001 г. C. Betterle и R. Zenchette [1, 2, 6, 8] используется по настоящее время.

**АПС 1-го типа** представляет собой моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, манифестирующее в детском возрасте и связан с мутациями AIRE и характеризуется наличием хронического кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности [6, 11].

**АПС 2-го типа** характеризуется наличием в 100 % случаев хронической первичной надпочечниковой недостаточности в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, алоpecia, целиакия, миастения, стеаторея, пернициозная анемия [2, 6, 7, 11].

**АПС 3-го типа** представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции ко-

ры надпочечников и гипопаратиреоза [2, 4, 6, 7].

**В АПС 4-го типа** включены комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленные в вышеуказанных группах [2, 6].

### Классификация АПС [3]

АПС-1	Хронический кандидоз, хронический гипопаратиреоз, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (необходимо присутствие двух компонентов)
АПС-2	Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (присутствует всегда) + аутоиммунные заболевания щитовидной железы и/или СД1
АПС-3	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ассоциированные с другими аутоиммунными заболеваниями (исключая хроническую первичную надпочечниковую недостаточность и/или гипопаратиреоз) + СД1 – (АПС 3 А) + атрофический гастрит, пернициозная анемия – (АПС 3 В) + алопеция, витилиго, миастения – (АПС 3 С)
АПС-4	Комбинации заболеваний, не включенных в предыдущие группы

В Российской классификации в понятие АПС сочетание аутоиммунных заболеваний эндокринной и/или неэндокринной природы при отсутствии хронической надпочечниковой недостаточности не включено, то есть выделяется только 2 типа АПС: 1-й и 2-й [5].

#### АПС 1-го типа

АПС 1-го типа – моногенное заболевание, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, возникает вследствие мутации гена AIRE. На данный момент известно более 70 мутаций гена AIRE [1, 6]. Это достаточно редко встречающиеся заболевания. Чаще страдают лица мужского пола.

Начало болезни приходится на детский возраст 10–12 лет и поэтому также называется ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатии или синдромом Уитакера [6].

В литературе можно встретить следующие названия этого синдрома: *APECED – autoimmune polyendocrinopathy, candidosis, ectodermal dystrophy*, *MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis*, синдром Уитакера, кандидо-полиэндокринный синдром [6]. Развитие АПС 1-го типа происходит постепенно, в течение нескольких лет или даже десятков лет [2, 6, 8, 10]. Строгой последовательности возникновения компонентов синдрома не существует. Для постановки диагноза достаточно наличия 2 из 3 компонентов клинической триады (гипопаратиреоз, недо-

статочность надпочечниковых желез, кандидоз кожи и слизистых) а если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа, то для диагноза достаточно и одного компонента [2, 8]. Помимо этого, в течение жизни могут присоединиться и другие аутоиммунные заболевания, алопеция, аутоиммунного тиреоидита (АИТ), пернициозной анемии, СД 1-го типа, первичного гипогонадизма, витилиго, аутоиммунного гепатита, васкулитов [2, 6, 8, 10, 11].

#### АПС 2-го типа

АПС 2-го типа относят к разряду многофакторных патологических процессов с наследственной предрасположенностью, связанных с дефектной экспрессией антигенов системы HLA (DR3/DR4, CTLA-4, HLA-B8, MICA5.1) на клетках эндокринных желез, возникающей под влиянием факторов внешней среды [6, 10]. Патологический процесс может наследоваться представителями одной семьи на протяжении нескольких поколений. Заболевание развивается в возрасте 20–33 лет и женщины в 3 раза чаще страдают мужчин. Проявляется хронической надпочечниковой недостаточностью и дальнейшим присоединением, в течение десяти лет, СД 1-го типа и аутоиммунного тиреоидита. Изредка встречаются случаи, когда функция щитовидной железы повышается, а не снижается, что приводит к развитию диффузного токсического зоба. Помимо вышепе-

речисленных патологий у больных могут наблюдаться воспалительные процессы в плевре и перикарде, поражения зрительных нервов, целиакия, опухолевые процессы в гипофизе [2, 6, 7, 10].

#### АПС 3-го типа

Представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза. АПС 3-го типа характеризуется ассоциацией АИЗ ЩЖ (АИТ, ДТЗ, эндокринная офтальмопатия, идиопатическая микседема) с другими аутоиммунными как эндокринными, так и неэндокринными заболеваниями, за исключением ХНН и гипопаратиреоза [2, 4, 6]. Манифестирует данный синдром во взрослом состоянии. От АПС 2-го типа АПС 3-го типа отличается только клинической картиной [6, 11]. Согласно оригинальной классификации M. Neufeldi R. Blizzard [11], дополненной C. Betterle и соавт. в 2002 г. [6, 11], выделяют подтипы АПС 3-го типа в зависимости от наличия компонентов, сопровождающих АИЗ ЩЖ [3].

Подтип 3А включает СД 1, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипофизит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм).

Подтип 3В состоит из хронического атрофического гастрита, пернициозной анемии, целиакии, хронических воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза.

Подтип 3С составляют витилиго, алопеция, миастения, синдром мышечной скованности, рассеянный склероз.

В подтип 3D включены системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, увеит на фоне СЗСТ, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты [1, 2, 4, 6].

Генетическую предрасположенность к АПС 3-го типа (АИЗ ЩЖ в сочетании с СД 1-го

типа) определяет, прежде всего, наличие гаплотипа DR3-DQB1×0201 [4, 6]. Предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС 3-го типа определяется в первую очередь наличием аллеля DQA1×0501 [1, 4, 6]. При исследовании влияния отдельных аллелей на развитие АПС 3-го типа выявлена повышенная встречаемость аллеля DQA1×0301 по сравнению с изолированными АИЗ [1, 4, 6]. Ген FOXP3 (forkhead box P3) кодирует фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Т-лимфоцитов в отношении эффекторных Т-лимфоцитов [1, 4, 6]. Известно, что хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) по системе HLA ассоциируется с локусами B8, DR5, DR3, так же как и многие другие аутоиммунные заболевания – анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит [1, 2, 4, 5, 6, 10].

#### АПС 4-го типа

Синдром, включающий комбинации АИЗ, не вошедшие в указанные выше группы: первичная ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, *myasthenia gravis*, алопеция, витилиго), включая основные составляющие [2, 6, 8].

В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой [2, 8, 10, 11].

В настоящее время на основании данных зарубежных исследований наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного АИЗ в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного АИЗ в сочетании с антителами к другим тканям, но без нарушения их функции.

Латентные формы данного заболевания встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически проявляющиеся [2, 3, 6, 10].

Особенностью синдромов является то, что вначале появляется одно аутоиммунное заболевание, а последующие присоединяются в течение жизни. Известно, что чаще всего при комбинации патологий клиническая симптоматика стертая, неявная и не позволяет сразу заподозрить присоединение нового аутоиммунного заболевания. Скрытые заболевания могут сильно влиять на компенсацию и риск основного заболевания. В связи с этим большую важность представляет своевременное выявление групп риска формирования клинических форм АПС у пациентов с одной аутоиммунной эндокринной патологией [2, 3, 6, 10].

Нами была проанализирована медицинская документация больного К., 39 лет, наблюдавшегося с 12.05.2014 по 20.11.2016 гг. в Областном ревматологическом центре с диагнозом: анкилозирующий спондилит, поздняя клиническая стадия, активность высокая (индекс BASDAI-5,1), R St4, ФК 3, с внескелетными проявлениями: поражение сердца (аортит, аортальная недостаточность, ХСН I, ФК 2), почек (амилоидная нефропатия, ХБП С3б А3), поражение периферической НС (сенсомоторная полинейропатия нижних конечностей смешанного генеза), поражение глаз (передний увеит). Анемия смешанного генеза. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ).

### Результаты обследования

Анамнез: анкилозирующим спондилитом пациент страдает около 15 лет, когда впервые появились боли в позвоночнике и суставах. Однако за медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно – использовал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). На момент первой госпитализации в 2014 г., предъявлял жалобы на боли в позвоночнике, тазобедренных суставах, общую слабость, снижение зрения, покраснение левого глаза (лечился у офтальмолога), отечность нижних конечностей. Были выявлены внескелетные проявления и осложнения: передний увеит, вторичный амилоидоз почек, который

был идентифицирован патогистологически (очаговые депозиты амилоида в стенках сосудов) с развитием ХБП С3а А3. Результаты лабораторного обследования: Ег –  $3,0 \times 10^{12}$  /л, Нб – 90 г/л, цв. – 1,0, СОЭ – 42 мм/ч, креатинин крови – 149,9 ммоль/л (рСКФ 58 мл/мин). ОАМ белка – 0,21%, микроальбумин – 549,77 мг/л, лейкоцитов – 13–17 в поле зрения. Моча по Зимницкому – удельный вес 1004–1010, никтурия. Амбулаторно был рекомендован прием мелоксикама 15 мг/сут.

Спустя полгода больной вновь госпитализирован в связи с ухудшением самочувствия: усилились отеки нижних конечностей и боли в позвоночнике, нарастала слабость, появилась сонливость. Учитывая наличие нефропатии и ухудшения почечной функции, больной был консультирован нефрологом: вторичный амилоидоз (без морфологического уточнения АА) с поражением почек, амилоидная нефропатия, ХБП С4 А3 (рСКФ 29 мл/мин). Рекомендовано лечение колхицином в начальной дозе – 0,5 мг/сут., с повышением дозы до 1 мг/сут. под контролем уровня креатинина, заместительная терапия эритропоэтином, которую он не получал. При осмотре эндокринологом (ранее эндокринологом не осматривался): ИМТ –  $19,5 \text{ кг/м}^2$ , кожные покровы бледные, в подмышечных впадинах и паховых областях волосы отсутствуют, на голове – очаговая алопеция, щитовидная железа – плотноэластичная, безболезненная, не увеличена, смещаемая. По данным лабораторных обследований ТТГ – 16,85 мкМЕ/мл, (норма 0,4–5 мкМЕ/мл), св. Т4 – 8,63 нмоль/л (норма 9,0–24,5 нмоль/л), антитела к ТПО – 411,7 IU/мл (норма до 100 IU/мл), по результатам ультразвукового исследования щитовидной железы – объем 4,5 мл, узлов нет, имеются эхографические признаки аутоиммунного поражения. Диагностирован первичный гипотиреоз в исходе АИТ, декомпенсация. Рекомендован прием левотироксина в стартовой дозе 50 мкг/сут. с увеличением дозы до целевых средне-нормальных показателей ТТГ.

Последняя госпитализация в ноябре 2016 г. – доминировал болевой синдром. Отеки не наблюдались. Слабость уменьшилась. Достигнута компенсация гипотиреоза на фоне

приема левотироксина в дозе 75 мкг/сут. Улучшились лабораторные показатели – Eг – 3,8 x 10<sup>12</sup>/л, Hб – 120 г/л без применения эритропоэтина, креатинин крови – 129,9 ммоль/л, протеинурия – 0,1%, микроальбумин – 219,3 мг/л, лейкоцитурия – 8–10 в поле зрения.

**Вывод.** У пациента К. наблюдается АПС 3-го типа, на что указывает комбинация ХАИТ и анкилозирующего спондилита. Нефропатия, по-видимому, носит смешанный характер, поскольку нельзя исключить фактора длительного приема НПВС и длительного воздействия активного аутоиммунного

процесса основного заболевания. Анемия также смешанного генеза – миелотоксического и аутоиммунного.

При наличии у больного аутоиммунного заболевания необходим дополнительный поиск компонентов АПС для более адекватной и эффективной коррекции лечения данной патологии.

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых / А. А. Ларина [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 8. – С. 64–66.
2. Ларина, А. А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики / А. А. Ларина, Е. А. Трошина, О. Н. Иванова // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
3. Ларина, А. А. Латентные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых: особенности диагностики и ведения пациентов / А. А. Ларина, Е. А. Трошина // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 73–76.
4. Нерсесян, С. А. Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 3 / С. А. Нерсесян, Н. В. Гогян, Р. Н. Крнтян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2010. – № 2. – С. 87–92.
5. Петунина, Н. А. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома второго типа / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 47–50.
6. Эндокринные аспекты эндокринных полигландулярных синдромов / Э. В. Давыдчик [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 15–21.
7. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. М. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 937–943.
8. Betterle, C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) / C. Betterle, R. Zanchetta // ACTA BIO MEDICA. – 2003. – № 74. – P. 9–33.
9. Carpenter, C. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus / C. J. Carpenter, N. Solomon, S. G. Silverberg, T. Bledsoe, R. C. Northcutt, J. R. Klinenberg // Medicine. – 1964. – № 43. – P. 153–180.
10. Kahaly, G. J. Polyglandular autoimmune syndromes / G. J. Kahaly // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 161, № 1. – P. 11–20.
11. Neufeld, M. Polyglandular autoimmune diseases / M. Neufeld, R. M. Blizzard // Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders – New York: Academic Press, 1980. – P. 357–65.
12. Neufeld, M. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A., Doniach D., Fenzi G. F., Baschieri L. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders / M. Neufeld, R. M. Blizzard // New York: Academic Press. – 1980. – P. 357–365.