

© Коллектив авторов, 2020

УДК: 616.43-008.6

DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа

Г.Р. Газизова¹, М.Р. Шайдуллина^{1,2}, Ф.В. Валеева¹, А.И. Галиева¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан

²Детская клиническая республиканская больница, Казань, Республика Татарстан

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа (АПС 3 типа) — это сочетание аутоиммунного поражения щитовидной железы с одним или несколькими аутоиммунными эндокринными или неэндокринными заболеваниями. Представлен тремя подтипами — АПС 3А (Болезнь Грейвса, или тиреоидит Хашимото и СД 1 типа), АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и пернициозная анемия), АПС 3С (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и витилиго, алопеция, и / или другие органоспецифические аутоиммунные заболевания). Представлены клинические наблюдения за пациентами с АПС 3 типа: характерные клинические синдромы и клинико-лабораторные характеристики пациентов. Данные клинические примеры демонстрируют важность информированности врачей эндокринологов о возможности развития сочетанной патологии эндокринной системы, значимость тщательного обследования и своевременного назначения лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; сахарный диабет 1 типа.

Для цитирования: Газизова Г.Р., Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Галиева А.И. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 3 типа (серия клинических случаев). *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):78-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83.

Контактное лицо: Гульназ Рашидовна Газизова, Gulnaz-med@yandex.ru.

Autoimmune polyglandular syndrome type 3

G.R. Gazizova¹, M.R. Shaydullina^{1,2}, F.V. Valeeva¹, A.I. Galieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Tatarstan

²Children's clinical republican hospital, Kazan, Tatarstan

Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS type 3) is a combination of autoimmune thyroid damage in combination with one or more autoimmune endocrine or non-endocrine diseases. It is represented by three subtypes: APS 3A (Graves' Disease, or Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus), APS 3B (autoimmune thyroid disease and pernicious anemia), APS 3C (autoimmune thyroid disease and vitiligo, alopecia, and/or other organ-specific autoimmune diseases). Clinical observations of patients with type 3 APS are presented: characteristic clinical syndromes and clinical and laboratory characteristics of patients. These clinical examples demonstrate the importance of thorough examination, alertness and knowledge of endocrinologists about the possibility of developing polyglandular lesions of the endocrine system, the importance of timely prescribed treatment and interdisciplinary interaction of doctors.

Keywords: autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS 3); autoimmune thyroid disease; type 1 diabetes mellitus (T1DM).

For citation: Gazizova G.R., Shaydullina M.R., Valeeva F.V., Galieva A.I. Autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):78-83. DOI 10.21886/2219-8075-2020-11-4-78-83.

Corresponding author: Gulnaz R. Gazizova, Gulnaz-med@yandex.ru.

Введение

В клинической практике врача-эндокринолога могут встречаться пациенты с поражением нескольких эндокринных желез. Патология эндокринных органов может возникать одновременно или поочередно, проявляться гипер- или гипофункцией желез, а также сочетаться с неэндокринными поражениями разных органов и систем.

Аутоиммунный полиглангулярный синдром (АПС) 3 типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит / диффузный токсический зоб / эндокринная офтальмопатия / идиопатическая микседема) с одним или несколькими другими аутоиммунными заболеваниями. При этом у пациентов отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, что характерно для первых двух типов АПС. Согласно классификации (Bettler и со-

авт., 2001), АПС 3 типа подразделяется на три подтипа: АПС 3А (диффузный токсический зоб, или тиреоидит Хашимото и СД 1 типа, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), и / или лимфоцитарный гипопаратирит, преждевременное угасание функции яичников — гипергонадотропный гипогонадизм), АПС 3В (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и пернициозная анемия, атрофический гастрит и / или целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз), АПС 3С (аутоиммунное заболевание щитовидной железы и витилиго, алопеция, миастения и / или синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром), рассеянный склероз, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, анти-фосфолипидный синдром, васкулиты) [1]. Диагностика аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС), являющегося заболеванием с полигенным типом наследования, требует внимательного подхода врачей, так как может иметь семейный характер. Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов HLA II класса, расположенных на коротком плече хромосомы 6 [2].

Известно, что генетическую предрасположенность к развитию АПС 3 типа доказывает наличие предрасполагающих гаплотипов HLA системы. Так, возникновение аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1 типа определяет наличие гаплотипа DR3-DQB1-0201, наличие аллеля DQA1-0501 предполагает предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС 3 типа [3].

Клинические случаи

Наиболее частой комбинацией, встречающейся в практике врача-эндокринолога, несомненно, является сочетание нарушения тиреоидной функции вследствие аутоиммунного поражения щитовидной железы и иммуноопосредованного сахарного диабета, двух важных для качества жизни пациентов и взаимно отягощающих патологий. Уровень тиреоидных гормонов определяет гормональную рецепцию и скорость обменных процессов, его изменение не может не быть значимым для гликемического контроля. Острый метаболический стресс, сопровождающий эпизоды кетоацидоза и тяжелой гипогликемии, как правило, приводит к декомпенсации патологии щитовидной железы.

Анализ работы отделения эндокринологии детской республиканской клинической больницы за 2019 г. свидетельствует о том, что 6,8 % госпитализированных по поводу сахарного диабета 1 типа больных составляют пациенты с сочетанной аутоиммунной патологией щитовидной железы и нарушением углеводного обмена. Чаще всего это аутоиммунный тиреоидит, выявляемый при ежегодном обследовании ребенка с сахарным диабетом 1 типа (95 %). Манифестный гипотиреоз сопровождал тиреоидит в 44 % подобных случаев, субклинический — в

21,8 %. Реже нарушения углеводного обмена манифестируют у ребенка, получающего лечение по поводу тиреопатии.

Пациент Ф., 12 лет. В возрасте 1,5 лет родители ребенка обратились за медицинской помощью с жалобами мальчика на полиурию, полидипсию, снижение веса, тошноту, рвоту. При обследовании выявлены гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз. Верификация диагноза не вызвала затруднений, проведена инфузия, начата инсулинотерапия в базисно-болюсном режиме аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия, стартовая доза 0,7 Единиц на кг массы тела в сутки.

Через 2 года при очередном плановом обследовании в условиях отделения эндокринологии детского стационара выявлены синусовая тахикардия, увеличение размеров щитовидной железы до 1 степени, диффузное изменение ее структуры и повышение васкуляризации при проведении цветного доплерокартирования. Исследование гормонального тиреоидного статуса однозначно свидетельствовало в пользу тиреотоксикоза, что дало основание для старта тиреостатической терапии препаратами тиамазола в дозе 10 мг в сутки.

Последующие 5 лет наблюдения гликированный гемоглобин (HbA1c) был выше целевого уровня (9,1 – 11,8 %), однако эпизоды кетоацидоза и гипогликемические состояния тяжелой степени не регистрировались. Динамика параметров физического развития соответствовала таковой у здоровых детей данного возраста и пола. Течение тиреопатии осложнилось тремя рецидивами, подтвержденными клинико-лабораторными данными, во время которых была доказана аутоиммунная природа тиреотоксикоза (антитела к рецепторам ТТГ (АТ к рТТГ) 7,2 – 9,4 МЕ/л, при норме 0 – 1,5 МЕ/л). Возвращение к стартовой дозе тиреостатика (10 мг в сутки) на фоне декомпенсации патологии щитовидной железы приводило к снижению уровня лейкоцитов до $2,2 \times 10^9/\text{л}$ и относительной нейтропении. В связи с этим было принято решение о необходимости хирургического лечения диффузного токсического зоба, в возрасте 9 лет 3 месяцев ребенку произведена тиреоидэктомия и назначена заместительная терапия препаратами левотироксина натрия в стартовой дозе 50 мкг в сутки с последующей титрацией до 62,5 мкг. Мать и старшая сестра ребенка наблюдаются по поводу бронхиальной астмы, двоюродный брат отца — по поводу сахарного диабета 1 типа.

Пациентка С., 11 лет. Сахарный диабет 1 типа установлен в возрасте 2-х лет на основании классической клинической картины (полиурия, полидипсия, потеря веса, гипергликемия, глюкозурия, кетоацидоз), назначена базисно-болюсная инсулинотерапия аналогами ультракороткого и пролонгированного действия. Через 3 года также в момент плановой госпитализации по поводу декомпенсации углеводного обмена было обращено внимание на увеличение размеров щитовидной железы до 2 степени, изменение ее консистенции, экзофтальм, тахикардию и громкость сердечных тонов. Данные осмотра были подтверждены результатами лабораторно-инструментального исследования: тиреоидный гормональный

статус свидетельствовал о тиреотоксикозе аутоиммунного генеза (антитела к рецепторам ТТГ 2,48 МЕ/л при норме до 1,8 МЕ/л). Стартовая доза тиреостатической терапии составила 10 мг тиамазола в сутки. Как и в предыдущем случае, изменение функционального состояния щитовидной железы было выявлено только в результате стационарного обследования ребенка, а не на основании жалоб пациента.

В процессе дальнейшего наблюдения за девочкой (на протяжении более чем 2-х лет) не проводилась коррекция дозы тиреостатической терапии. Во время очередного планового обследования, в 7-летнем возрасте, у пациентки были выявлены повышенный уровень ТТГ до 19,260 мкМЕ/мл (0,4 – 4,0 мкМЕ/мл), положительные иммунологические маркеры аутоиммунного тиреоидита (антитела к тиропероксидазе (АТ к ТПО) > 600 МЕ/мл (0 – 4 МЕ/мл). Тиреостатическая терапия была отменена, персистенция гипотиреоза потребовала старта заместительной терапии левотироксином натрия.

В настоящий момент ребенок получает заместительную терапию аналогами инсулина ультракороткого и ультрапродолжительного действия (HbA1c 9,4 %), состояние эутиреоза (ТТГ — 2,34 мМЕ/л, Т4 св. — 16,79 пмоль/л) достигнуто на фоне приема препаратов левотироксина натрия в дозе 62,5 мкг в сутки при сохраняющемся повышении уровня АТ к ТПО (346 МЕ/мл).

У старшей сестры пациентки (по отцу) в возрасте 6 лет был также диагностирован аутоиммунный тиреотоксикоз (диффузный токсический зоб) с хорошим ответом на тиреостатическую терапию.

Пациентка, С., 16 лет. Наблюдается эндокринологами с 5-летнего возраста, когда появилось увеличение размеров щитовидной железы, изменение консистенции, изменение структуры, по данным УЗИ (гипоэхогенность, неоднородность). Существенное повышение тиреоидного объема (10 мл), лабораторные признаки субклинического гипотиреоза (ТТГ — 4,62 мМЕ/л, Т4 св. — 13,83 пмоль/л) и присутствие в крови иммунологических маркеров аутоиммунного тиреоидита (АТ к ТПО — 198 МЕ/мл) стали основанием для назначения 6,25 мкг левотироксина натрия в сутки. Через год на фоне продолжающегося приема тироксина в исходной дозе у ребенка появились жалобы на плаксивость, раздражительность, прогрессивное увеличение размеров щитовидной железы. Лабораторные данные подтвердили наличие тиреотоксикоза (ТТГ — 0,04 мМЕ/л, Т4 св. — 27,17 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 20,68 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 39,8 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл). Отмена заместительной терапии не привела к восстановлению эутиреоидного состояния, ребенку был назначен тиамазол в дозе 10 мг в сутки.

В процессе наблюдения за ребенком зарегистрировано повышение уровня АТ к рТТГ до 3,89 МЕ/л (норма — 0 – 1,75 МЕ/л). Были предприняты попытки применения глюкокортикоидов, перевода на схему «блокируй и замещай», однако на фоне консервативной терапии стойкой и длительной клинко-лабораторной ремиссии достичь не удалось. В момент третьего рецидива заболевания (прогрессирующее увеличение тиреоидного объема (по дан-

ным УЗИ — до 38,8 мл)) раздражительность, плаксивость, стойкая синусовая тахикардия, ТТГ — 0,1 мМЕ/л, Т3 св. — 10,47 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), Т4 св. — 12,0 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), АТ к ТПО — свыше 600,0 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл) несмотря на нормализовавшийся уровень АТ к рТТГ — 0,97 МЕ/л (0 – 1,75 МЕ/мл) было принято решение о хирургическом лечении. После достижения эутиреоидного состояния была выполнена тиреоидэктомия (гистологическое исследование операционного материала — узловой зоб с преобладанием признаков выраженной интраэпителиальной пролиферации, с прогрессирующей очаговой лимфоидной пролиферацией с реакцией светлых центров фолликулов), назначена заместительная гормональная терапия препаратами тироксина 100 мкг в сутки. Через 1,5 года после оперативного вмешательства у пациентки появляются жалобы на слабость, тошноту, боли в животе, полидипсию, полиурию, неприятный запах изо рта. При обследовании выявлена гипергликемия после приема пищи 12,5 ммоль/л, глюкозурия 1 %, без кетонурии и метаболического ацидоза, повышение уровня HbA1c до 9,3 %. Положительный результат исследования маркеров аутоиммунного инсулита (антитела к инсулину 4,32 Ед/мл (до 5 Ед — отрицательно), антитела к GAD 1,88 МЕ/мл (менее 1 — отрицательный, 1 – 1,05 — сомнительный, более 1,05 — положительный результат) позволил говорить о сахарном диабете 1 типа и назначить инсулин в базисно-болюсном режиме. Послеоперационный гипотиреоз подростка компенсирован 100 мкг левотироксина натрия: ТТГ — 2,12 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 22,4 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 4,6 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л).

Пациент Т., 14 лет. Впервые поступил в эндокринологическое отделение детского стационара в возрасте 14 лет с жалобами на слабость, отсутствие прибавки массы тела, раздражительность, беспокойство, чувство выпирания (экзофтальм) правого глаза, опущение верхнего века (птоз) левого глаза. В результате обследования (УЗИ щитовидной железы) — объем 18,8 мл, неоднородность гиперэхогенность структуры, повышение васкуляризации; ТТГ — 0,048 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 39,6 пмоль/л (10 – 6 пмоль/л), Т3 св. — 16,55 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 82,4 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), АТ к ТГ — 35,2 МЕ/мл (0 – 115 МЕ/мл), АТ к рТТГ — более 40,0 МЕ/мл (0 – 1,75 МЕ/мл) диагностирован аутоиммунный тиреотоксикоз и назначена тиреостатическая терапия тиамазолом в дозе 20 мг в сутки. Достигнута стабилизация состояния, в том числе уменьшение выраженности глазных симптомов (экзофтальм, птоз) и начато постепенное снижение дозы.

Однако через 1,5 месяца родители ребенка вновь активно обращаются за медицинской помощью в связи с ухудшением самочувствия подростка: из-за появления жалоб на жажду, учащенного мочеиспускания, похудения (на 2 кг в течение 1 недели) при сохранном аппетите, дрожи в руках и потливости на фоне приема тиамазола в дозе 10 мг в сутки. Выявлено повышение уровня глюкозы крови после приема пищи до 15 ммоль/л, глюкозурия без кетонурии и метаболического ацидоза. Значимое повышение уровня антител к бета-клеткам поджелудочной

железы (256 МЕ/мл при норме менее 4) говорило об активности аутоиммунного инсулита и обосновало старт инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме (антитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе – отрицательны).

Гормональный и иммунологический тиреотидный статус на фоне манифестации сахарного диабета (2,5 месяца тиреостатической терапии): ТТГ — 0,017 мМЕ/л (0 – 4 мМЕ/л), Т4 св. — 11,4 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 6,65 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 76,667 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), АТ к рецепторам ТТГ > 40,0 МЕ/мл (0 – 1,75 МЕ/мл). Отсутствие какой-либо динамики со стороны показателей ТТГ и АТ к рТТГ являются неблагоприятным прогностическим фактором эффективности консервативной терапии.

Пациент X., 11 лет. Наблюдается эндокринологами с 4-летнего возраста, когда на основании задержки в физическом и психическом развитии, изжени в соматическом статусе и лабораторно-инструментальных данных, типичных для нарушения тиреотидного состояния (ТТГ — 100 мМЕ/л (0,17 – 4,05 мМЕ/л), Т4 св. — 6,3 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л), Т3 св. — 2,6 пмоль/л (2,3 – 6,3 пмоль/л), АТ к ТПО — 184,2 МЕ/мл (0 – 34 МЕ/мл), УЗИ щитовидной железы: паренхима с гиперэхогенными включениями, неоднородная, справа гипоехогенные образования d — 4,9 мм, 3,4 мм, объем — 4,9 мл) был верифицирован аутоиммунный тиреотидит с манифестным гипотиреозом и назначена заместительная терапия тироксином в дозе 100 мкг в сутки с последующей титрацией дозы до 75 мкг. В связи с низкой приверженностью к терапии семьи пациента, ребенок не наблюдался эндокринологом, прием препарата был крайне нерегулярен, сочетался с длительными эпизодами самостоятельной его отмены.

В возрасте 11 лет пациент был экстренно госпитализирован с жалобами на слабость, снижение веса, боли в животе, тошноту, рвоту. При детальном сборе анамнеза выяснено, что на протяжении месяца у ребенка отмечаются полиурия и полидипсия. В приемном покое стационара зарегистрирована гипергликемия 32,8 ммоль/л, глюкозурия, кетонурия, метаболический ацидоз. Уровень HbA1c составил 29,1 %. Диагноз не вызывал сомнений, проведена инфузионная терапия, начато введение инсулина в базисно-болюсном режиме аналогами инсулина ультракороткого и пролонгированного действия. Для подтверждения аутоиммунной природы сахарного диабета был исследован уровень аутоантител: антитела к инсулину 3,82 Ед/мл (до 5 Ед — отрицательно). Антитела к GAD 0,35 МЕ/мл (менее 1 — отрицательный, 1-1,05 — сомнительный, более 1,05 — положительный результат), антитела к тирозинфосфатазе — более 400 МЕ/мл (норма — до 10).

Оценка состояния щитовидной железы (УЗИ — снижение объема паренхимы до 1,55 мл, повышение эхогенности паренхимы, ТТГ — 11,94 мМЕ/л (0,17 – 4,05 мМЕ/л), Т4 св. — 9,47 пмоль/л (10 – 26 пмоль/л) позволила констатировать наличие декомпенсированного гипотиреоза на фоне атрофической формы аутоиммунного

тиреотидита. Отсутствие адекватной заместительной терапии подтверждалось и данными объективного осмотра: рост — 114 см (SDS роста — 4,87), заторможенность, отсутствие фразовой речи, пастозность мягких тканей лица, брадикардия.

Обсуждение

В статье приведена серия клинических случаев сочетания аутоиммунного поражения щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреотидит) с сахарным диабетом 1 типа. Различны были и возраст появления каждого из заболеваний, и порядок их появления, и временной интервал между клиническими манифестациями. Отсутствие каких-либо клинических «знаков», объединяющих представленные случаи, не позволяет говорить о возможности прогнозирования риска развития множественной эндокринной недостаточности у пациентов. Однако организация грамотного регулярного наблюдения за детьми и подростками с аутоиммунными эндокринопатиями, информированность родителей о вероятном развитии ситуации поможет выявлению патологии на более ранних стадиях. Это подтверждают и приведённые примеры верификации сахарного диабета 1 типа до развития кетоза и тиреотоксикоза — до появления яркой клинической симптоматики, осложняющей жизнь пациентов. Еще более грозным компонентом данного комплекса нарушений является первичный гипокортицизм, нераспознанная манифестация которого может представлять опасность для жизни ребенка. Поэтому всем пациентам с доказанной аутоиммунной природой эндокринной патологии проводится активный поиск клинических данных, возможно свидетельствующих о недостаточности коры надпочечников, а при необходимости — и проведение лабораторных исследований. В последние годы есть возможность выполнить оценку уровня антител к стероидпродуцирующим клеткам коры надпочечников для определения риска манифестации аутоиммунного первичного гипокортицизма в ближайшее время [5]. Все пациенты описанной группы продемонстрировали отрицательный результат при исследовании этих аутоантител (менее 10 МЕ/мл).

Необходимо отметить, что данные пациенты с СД 1 типа и патологией щитовидной железы находятся в группе риска по развитию других аутоиммунных неэндокринных патологий. При этом возможно латентное течение АПС, которое может стирать характерную клинику основного, сопутствующих и вновь возникающих заболеваний. Известно, что манифестация компонентов аутоиммунного полиглангулярного синдрома может быть на протяжении всей жизни, с раннего детства до старости, и, соответственно, один тип АПС со временем может быть переклассифицирован в другой [1]. Следовательно, необходимо регулярное обследование таких пациентов с целью выявления гипопаратиреоза, целиакии и аутоиммунного гастрита (проводится ежегодно в течение 3 лет, а затем 1 раз в 5 лет или при появлении клинических симптомов заболеваний). Также пациентам с анемией и низкими показателями железа, витамина B12, повышен-

ным уровнем гастрина, при повышении уровня антител к париетальным клеткам желудка, к тканевой трансглутаминазе и эндомизию (свидетельствующим о глютенной энтеропатии) должна выполняться диагностическая биопсия стенки тонкого кишечника в ходе эзофагогастро-дуоденоскопии (ЭГДС) [1].

Заключение

При выявлении аутоиммунных патологий щитовидной железы врачам-клиницистам необходимо помнить о различных типах АПС, при которых могут развиваться другие аутоиммунные эндокринные и / или неэндокринные заболевания. Следует более широко внедрять в практическую деятельность диагностику маркеров развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза (антител к 21-гидроксилазе и ткани коры надпочечников), аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (антител к ТПО, к тиреоглобулину и рецептору ТТГ), маркеров аутоиммунного варианта СД 1 типа (антитела к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA)), маркеров аутоиммунного

гастрита и/или пернициозной анемии (антитела к париетальным клеткам желудка (РСА)) и т.д.

Приведенные клинические примеры демонстрируют важность тщательного обследования, настороженности и знаний врача-эндокринолога о возможности сочетания полиглангулярных поражений эндокринной системы, укладываемых в единую группу заболеваний под названием аутоиммунный полиглангулярный синдром.

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Patient's consent. The patients gave written consent to the publication of personal medical information.

Источник финансирования/ Исследование не имело спонсорской поддержки

Financing. The study did not have sponsorship (mandatory section).

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

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т.21(4). – С.91-96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361
2. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. // *N Engl J Med*. – 2000. – V. 343(10). – P. 702-9. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
3. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – V.90(8). – P. 4904-11. doi: 10.1210/jc.2004-2236
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 358(24). – P.2594-605. doi: 10.1056/NEJMcп0801880
5. Созаева Л.С., Маказан Н.В., Никанкина Л.В., Малышева Н.М., Кувалдина Е.В., и др. Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65(6). – С. :466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>

Информация об авторах

Газизова Гульназ Рашидовна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119. e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Валеева Фариды Вадутовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980. e-mail: val-farida@yandex.ru.

REFERENCES

1. Troshina E.A., Larina A.A., Terekhova M.A. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). *Consilium medicum*. 2019;21(4):91–96. (In russ.) DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361
2. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 2000;343(10):702-9. doi: 10.1056/NEJM200009073431006.
3. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4904-11. doi: 10.1210/jc.2004-2236
4. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2594-605. doi: 10.1056/NEJMcп0801880
5. Sozaeva L.S., Makazan N.V., Nikankina L.V., Malysheva N.M., Kuvaldina E.V., et al. Determination of autoantibodies to 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal gland. *Problems of endocrinology*. 2019;65(6):466-473. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl12106>

Information about the authors

Gulnaz R. Gazizova, Cand. Sci. (Med.); Associate Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-5941-385X; eLibrary SPIN: 8370-0119. e-mail: Gulnaz-med@yandex.ru.

Farida V. Valeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6000-8002; eLibrary SPIN: 2082-3980. e-mail: val-farida@yandex.ru.

Maria R. Shaydullina, Cand. Sci. (Med.); associate professor of the Department of endocrinology, Kazan

Шайдуллина Мария Рустемовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; врач отделения эндокринологии «Детская республиканская клиническая больница», Казань, Россия. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru.

Галиева Айгуль Ильсуровна, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия. e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Вклад авторов:

Г.Р. Газизова — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

Ф.В. Валеева — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

М.Р. Шайдуллина — лечащий врач пациентов, получение и анализ данных;

А.И. Галиева — обзор публикаций по теме статьи.

State Medical University, Kazan, Russia; physician of the endocrinology Department of the «Children's Republican clinical hospital», Kazan, Russia. ORCID: 0000-0002-2783-5759, eLibrary SPIN:9051-2570. e-mail: zizi97@mail.ru.

Aigul I. Galieva, resident of the Department of endocrinology, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. e-mail: aigulvalieva93@mail.ru.

Authors contribution:

G.R. Gazizova — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

F.V. Valeeva — design development and review of publications on the topic of the article;

M.R. Shaidullina — patient's attending physician, data acquisition and analysis;

A.I. Galieva — review of publications on the topic of the article.

Получено / Received: 08.09.2020

Принято к печати / Accepted: 15.10.2020