

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность): сложности дифференциально-диагностического поиска

Е.С. Кешишян^{1,2}, Е.В. Тозлиян^{1,2}, А.В. Молокеедова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия

Autoimmune polyglandular syndrome of type 1 (hypoparathyroidism, adrenal insufficiency): difficulties in determining the differential and true diagnosis

E.S. Keshishian^{1,2}, E.V. Tozliyan^{1,2}, A.V. Molokoedova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia

Представлены данные литературы, вопросы диагностики и методы лечения редкого генетического синдрома у детей — аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа. Подчеркнуты основные трудности при проведении дифференциального и постановке истинного диагноза этого заболевания. Представлено собственное клиническое наблюдение. Показана важность междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа, электролитные нарушения, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, редкие заболевания.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Тозлиян Е.В., Молокеедова А.В. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность): сложности дифференциально-диагностического поиска. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(6): 137–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-137-143

The paper gives the data available in the literature, diagnostic issues and current treatments a rare genetic syndrome in children — autoimmune polyglandular syndrome type 1. Emphasis is laid on major difficulties in the differential and true diagnosis of this disease. The author describes a clinical case. The article presents the importance of the interdisciplinary approach.

Key words: children, autoimmune polyglandular syndrome type 1, electrolyte imbalance, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, rare diseases.

For citation: Keshishian E.S., Tozliyan E.V., Molokoedova A.V. Autoimmune polyglandular syndrome of type 1 (hypoparathyroidism, adrenal insufficiency): difficulties in the differential and true diagnosis of this disease. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(6): 137–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-6-137-143

Кредким (орфанным) болезням за последнее время привлечено внимание медиков различных специальностей в связи с тенденцией к увеличению их числа, усовершенствованием методов своевременной диагностики и появлением эффективных методов лечения. Редкие болезни — это встречающиеся с определенной частотой, угрожающие жизни

или хронические прогрессирующие заболевания, без лечения приводящие к смерти или инвалидизации больного. К числу редких относят врожденные и наследственные болезни, многие гематологические, эндокринные, онкологические и другие заболевания, имеющие как генетическое, так и ненаследственное происхождение. Более 80% редких болезней имеют в основе генетические нарушения, которые, как правило, манифестируют в раннем возрасте, поэтому более 50% всех пациентов — дети. При значительном разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений общим для большинства болезней является значительное сокращение продолжительности жизни пациентов. Так, около 30% детей с редкими (орфанными) заболеваниями не доживают до 5 лет [1–4]. Возможность как можно раньше диагностировать заболевание позволяет своевременно составить правильный план ведения пациента, скорректировать лечение, основываясь на понимании этиологии и патогенеза данного заболевания и в итоге предупредить возможные осложнения.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; гл. педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

Тозлиян Елена Васильевна — к.м.н., врач — детский эндокринолог, генетик Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; врач-детский эндокринолог Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Молокеедова Александра Васильевна — врач-педиатр, аллерголог-иммунолог Ильинской больницы, ORCID: 009-006-1361-8979

143421 Московская обл., поселение Ильинское, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Составление алгоритма ведения пациентов такой категории имеет большое значение для медицинской практики, в частности практики педиатра и узкопрофильного специалиста.

Одно из редких генетических заболеваний у детей, сопровождающееся полиорганными нарушениями, — аутоиммунный полиэндокринный (полиглангулярный) синдром 1-го типа. Ввиду недостаточной его изученности возникают сложности в диагностике этого редкого заболевания. В связи с этим цель настоящей статьи — познакомить с ними врачей разных специальностей; показать сложности дифференциально-диагностического поиска; продемонстрировать на его примере необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению больных с полиорганными нарушениями.

Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа (также известный как синдром Уитакера, синдром Близзарда и синдром аутоиммунного полиглангулярного кандидоза—эктодермальной дистрофии — Auto-immune-Poly-Endocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy, APECED; мультиэндокринная недостаточность аутоиммунная с кандидозом — Multiple-Endocrine-Deficiency-Autoimmune-Candidiasis, MEDAC) — это редкий синдром аутоиммунных полиорганных нарушений, наряду с бластомикозом и эктодермальной дистрофией [5]. Первое клиническое описание кандидополиэндокринного синдрома принадлежит английским врачам E.S. Thorpe и H.E. Handley [6], которые опубликовали в 1929 г. случай сочетания кандидоза и гипокальциемических судорог у четырехлетнего мальчика. В 1946 г. M.F. Leonard [7] представил случай гипопаратиреоза в сочетании с надпочечниковой недостаточностью у ребенка. В 1956 г. J. Whitaker и соав. [8] впервые описали три основных симптома, так называемую классическую триаду: хронический кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковую недостаточность. В 1980 г. на симпозиуме, посвященном аутоиммунным аспектам эндокринных болезней в Нью-Йорке, M. Neufeld и соавт. [9] предложили классификацию аутоиммунных полиэндокринных синдромов, в которой впервые были сформулированы клинические критерии диагностики кандидополиэндокринного синдрома, или аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа.

Патогенез и молекулярно-генетические основы аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа — уникальное моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющее в основе патогенеза аутоиммунный процесс. В 1997 г. финской группой ученых (Finnish-German APECED consortium) был открыт ген *AIRE* (Auto-Immune REgulator), дефекты в котором приводят к развитию аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа (OMIM#240300). Ген *AIRE* кодирует белок — аутоиммунный регулятор, локализован

на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3) и состоит из 14 экзонов. Белок *AIRE* экспрессируется в медуллярных эпителиальных клетках тимуса и в лимфатических узлах. Описано более 50 различных мутаций гена *AIRE*, наиболее частые p. R257X (6 экзон), p. 109del13 (8-й экзон), p. R139X (3-й экзон); в России наиболее частая мутация у пациентов с аутоиммунным полиглангулярным синдромом 1-го типа — p. R257X.

В 2006 г. были впервые исследованы аутоантитела к интерферону-омега у пациентов с аутоиммунным полиглангулярным синдромом 1-го типа; эти аутоантитела в дальнейшем заняли важное место в диагностике заболевания. В патогенезе аутоиммунного полиглангулярного синдрома играют ключевую роль аутоиммунная деструкция эндокринных желез; дебют заболевания в первые 10 лет жизни; классическая триада (описанная Дж. Уитакером): слизистокожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона). Классической триаде могут сопутствовать другие эндокринопатии (первичный гипогонадизм, значительно реже первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа). Лечение при аутоиммунном полиглангулярном синдроме включает заместительную терапию недостаточности эндокринных желез; при наличии кандидоза — противогрибковые препараты.

В соответствии с принятой классификацией аутоиммунный полиглангулярный синдром может быть трех типов:

1-го типа — хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек; гипопаратиреоз; хроническая надпочечниковая недостаточность;

2-го типа — хроническая надпочечниковая недостаточность и хронический аутоиммунный тиреоидит и/или сахарный диабет;

3-го типа — хронический аутоиммунный тиреоидит и любая другая эндокринопатия, кроме хронической надпочечниковой недостаточности [10].

Частота развития аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа в различных популяциях. Аутоиммунный полиглангулярный синдром 1-го типа относится к очень редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Данные о распространенности имеются только в некоторых странах Европы и США. В большинстве популяций описаны единичные случаи. Самая большая когорта пациентов с аутоиммунным полиглангулярным синдромом 1-го типа в мире с самым длительным периодом наблюдения была представлена финской группой ученых под руководством профессора Я. Перхеентупа (J. Perheentupa), которые в 1990 г. еще до открытия гена *AIRE* описали серию из 68 случаев заболевания. Таким образом, распространенность аутоиммунного полиглангулярного синдрома 1-го типа в Финляндии составила 1:25 тыс. населения. Безусловно, Я. Перхеентупа и его коллег можно считать основоположниками изучения

Таблица 1. Распространенность аутоиммунного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа в некоторых странах мира
Table 1. The Frequency of autoimmune polyglandular syndrome type 1 in different countries

Страна	Частота
Иранские евреи	1:6000–9000
Финляндия	1:25 000
Сардиния (Италия)	1:14 000
Словения	1:43 000
Норвегия	1:80 000
Япония	1:10 000 000

глан- дулярного синдрома 1-го типа диктует дополни- тельное правило диагностики: достаточно одного из трех классических признаков, если у пациента имеется родственник первого порядка с установлен- ным диагнозом аутоиммунного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа или типичными его симптомами.

Помимо трех основных компонентов, у пациен- тов с аутоиммунным полиглан- дулярным синдромом 1-го типа развиваются другие «малые» клинические проявления в различных вариантах. Это могут быть алопеция, витилиго, гипоплазия зубной эмали, ауто- иммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, пер- нициозная анемия, сахарный диабет, первичный гипогонадизм, гипопитуитаризм на фоне аутоиммун- ного гипофизита, сухой кератит. Описаны и такие более редкие состояния, как аутоиммунная ретино- патия, аутоиммунная тромбоцитопения или крас- ноклеточная аплазия [10]. Клиническая картина различается у разных пациентов по тяжести, числу

Таблица 2. Распространенность клинических проявлений при аутоиммунном полиглан- дулярном синдроме 1-го типа, %
Table 2. The frequency of different clinical symptoms in autoimmune polyglandular syndrome of type 1, %

Клинические проявления	Neufeld, 1981 г.	Betterle, 1998 г.	Perheentupa, 2002 г.	Россия (Петеркова, Орлова, 2005 г.)
Хронический кожно-слизистый кандидоз	73	83	100	82
Гипопаратиреоз	76	93	86	82
Хроническая надпочечниковая недостаточность	100	73	79	68
Алопеция	32	37	40	27
Аутоиммунный гепатит	13	20	17	14
Мальабсорбция	22	15	21	18
Пернициозная анемия (В ₁₂ -дефицитная анемия)	13	15	31	11
Сахарный диабет	4	2	23	14
Гипогонадизм	17	43	72	7
Хронический аутоиммунный тиреоидит	11	2	18	18
Витилиго	8	15	26	9

этого редкого синдрома. Информация о частоте раз- вития аутоиммунного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа в разных странах, по данным имеющихся на сегодняшний день публикаций, представлена в табл. 1.

Диагностика и клинические проявления аутоиммун- ного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа. Диагно- стика заболевания основана на наличии двух из трех классических критериев аутоиммунного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа:

- 1) хронический кожно-слизистый кандидоз,
- 2) гипопаратиреоз,
- 3) хроническая первичная надпочечниковая недо- статочность.

Данные критерии проявляются у пациентов в 65–100% случаев в разном сочетании. Аутосомно- рецессивный тип наследования аутоиммунного поли-

компонентов (от одного до десяти), возрасту мани- фестации и временным промежуткам между появле- нием новых компонентов (табл. 2).

Аутоиммунный полиглан- дулярный синдром 1-го типа имеет полиморфную клиническую картину с поражением многих органов. Течение заболева- ния очень вариабельно и отличается числом ком- понентов, которые развиваются у одного пациента (от одного до более десяти), возрастом манифестации компонентов (от первых месяцев жизни до взрослого возраста). В связи с этим диагностика синдрома ауто- иммунного полиглан- дулярного синдрома 1-го типа запаздывает на несколько лет по отношению к вре- мени манифестации первых компонентов.

Генетическая диагностика с определением мута- ций в гене *AIRE* позволяет устанавливать диагно- з раньше, чем сформировалась диагностическая диада

или триада компонентов, которые служат клиническими критериями диагноза. Многие из «неосновных» клинических компонентов, не входящих в классическую триаду, манифестируют раньше, чем основные, тем самым определяя категорию пациентов, которым необходимо проводить исследование гена *AIRE* (дети с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунной ангулярной (полиморфной) эритемой, аутоиммунной энтеропатией неясной этиологии). Наличие частой мутации в популяции (p. R257X) дает возможность проводить поэтапную генетическую диагностику.

Метод определения индекса нейтрализующих аутоантител интерферона-омега и -альфа-2 показал высокую эффективность, чувствительность и специфичность для диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. Отмечается сильная взаимосвязь между наличием определенных органоспецифических аутоантител и развитием конкретных компонентов синдрома. Высокий индекс аутоантител к интерлейкину-22 коррелирует с наличием хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек, высокий индекс аутоантител к 21-гидроксиллазе коррелирует с развитием хронической надпочечниковой недостаточности, высокий индекс аутоантител к NALP5 отмечается у большинства пациентов с гипопаратиреозом, а высокий индекс аутоантител к CYP1A2 коррелирует с развитием аутоиммунного гепатита у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа [9, 10].

Клинический случай. Ребенок С. родился от 2-й беременности, протекавшей физиологически, 2-х срочных родов. Масса тела 3990 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 б. Выписан домой на 3-и сутки. Вакцинация выполнена в полном объеме. Рос и развивался в соответствии со средними возрастными нормами, переносил острые респираторные инфекции, в 2 года — ветрянку оспу. В 1,5 и 3 года проводилось лечение зубов под наркозом в связи с тонкой эмалью и образованием кариеса. В 3 года при электрокардиографии перед наркозом выявлен эпизод удлинения интервала Q—T, было указано на необходимость консультации кардиолога. Однако на повторной электрокардиограмме изменения не выявлены и родители отказались от дальнейших обследований.

В возрасте 4 лет у ребенка в детском саду на фоне здоровья развился судорожный приступ. При электрокардиографии, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии с контрастом патология не выявлена, в связи с этим лечение не проводилось.

Через некоторое время у ребенка появились тики — моргания глазами и запинания в речи. При осмотре неврологом, логопедом органическая патология не выявлена, уровень когнитивного развития, коммуникация и ролевая фантазия были выше

возрастной нормы. В этот же период мама отметила потребность у ребенка в досаливании пищи. В возрасте 5,5 года на фоне вирусной инфекции (рвота 3 раза, жидкий стул 4 раза) при активном выпаивании ребенка регидратирующим раствором, в отсутствие гипертермии развился судорожный эпизод: генерализованные судороги длились около 5 мин, купировались самостоятельно, мама отмечала цианоз кожи. Дополнительное обследование не проводилось, мальчик не госпитализировался. На следующий день общее самочувствие ребенка было удовлетворительным, рвота купировалась, диарея стала уменьшаться, ребенок продолжал выпаивание.

Через 2 мес в игровой комнате, после полученного отказа в игре, вновь развились генерализованные судороги. Во время судорог получил травму головы (падение на плитку, удар затылочной областью). В стационаре выполнены электрокардиография и электроэнцефалография, по результатам которых патология не выявлена. При компьютерной томографии головного мозга определены немногочисленные мелкие кальцинаты в области базальных ядер с обеих сторон и в лобных долях (на границе серого и белого вещества); острой ишемии, геморрагических изменений, патологических образований в полости черепа не выявлено. Через 2 дня появились жалобы на головокружение и обморок с разлитым цианозом; на следующий день повышение температуры тела, многократная рвота, жидкий стул, нарастание слабости. Пил охотно, общий объем выпитого за 8 ч — до 1600 мл, несмотря на это у ребенка продолжалась гипертермия до 40°C, на фоне которой вновь развился приступ генерализованных судорог продолжительностью около 3 мин с прикусыванием языка, потерей сознания, с самопроизвольным купированием. Приступ был расценен как фебрильные судороги. Однако улучшения состояния после купирования судорог не было, напротив, ребенок становился летаргичнее; по шкале комы Глазго состояние соответствовало 12 баллам. При обследовании в анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз до $14 \cdot 10^9/\text{л}$, выраженный палочкоядерный сдвиг — 10% и нейтрофилез — 60%, С-реактивный белок 65,7 мг/л. В показателях кислотно-основного состояния: BE 10,0, хлориды 89 ммоль/л (норма 95–106 ммоль/л), кальций ионизированный 0,79 ммоль/л (норма 1,05–1,23 ммоль/л), натрий 123 ммоль/л (норма 134–150 ммоль/л), лактат 3,48 ммоль/л (норма 0,00–2,00 ммоль/л), фосфор неорганический 1,91 ммоль/л (норма 1,26–1,86 ммоль/л).

В связи с изменениями при компьютерной томографии, сохраняющимися электролитными нарушениями (гипонатриемия, гипокальциемия) на фоне адекватной дотации микроэлементов, клинической картины, не укладывающейся в вирусную кишечную инфекцию, ребенок консультирован эндокринологом. Сочетание имеющейся картины с эпизо-

дами внезапных судорог без эпизодов по данным электроэнцефалографии, быстро прогрессирующее ухудшение состояния при каждой вирусной инфекции вплоть до развития судорог, отсутствие адекватной реакции на применение солевых растворов, а также повышенная потребность ребенка в поваренной соли, тонкая зубная эмаль и частый кариес, эпизод нарушений на электрокардиограмме в виде удлинения интервала QT потребовали проведения дифференциального диагноза состояний, проявляющихся стойкой гипокальциемией и гипонатриемией. Для уточнения диагноза назначено дообследование гормонального профиля: паратгормон, тиреотропный гормон, свободный Т4, кортизол, адренокортикотропный гормон, ренин, витамин D (табл. 3). В полученных результатах определено клинически значимое повышение уровня адренокортикотропного гормона >1250 пг/мл при норме до 128 пг/мл и ренина до 241 мкЕд/мл при норме до 77,52 мкЕд/мл, что свидетельствовало о первичной надпочечниковой недостаточности у ребенка, а снижение уровня паратгормона до 0,3 пг/мл при норме от 11,8 пг/мл — о наличии у ребенка гипопаратиреоза.

По поводу первичной надпочечниковой недостаточности пациенту была назначена терапия гидрокортизоном в дозе 10 мг/сут и флудрокортизоном 0,05 мг/сут; по поводу гипокальциемии (вследствие гипопаратиреоза) назначена терапия активной (альфакальцидол) формой витамина D в дозе 0,5 мкг/сут, препарат кальция (карбонат кальция) 1000 мг/сут. На фоне лечения наступило клинически значимое улучшение состояния ребенка и нормализация лабораторных показателей в течение 2 дней.

Проведена молекулярно-генетическая верификация диагноза: в гене *AIRE* обнаружены две патогенные мутации в гетерозиготном состоянии, р. R257X и р. A58V. Проведено исследование антител, характерных для аутоиммунного поражения надпочечников: к 21-гидроксилазе (у пациента титр антител

составил 649 ед/л при норме менее 57 ед/л), к интерферону-омега (у пациента титр антител 1481 ед/л при норме менее 200 ед/л), повышенный уровень которых служит дополнительным диагностическим маркером синдрома аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Проведено также исследование антител, специфичных для паратиреоидного специфического белка NALP5 (у пациента титр антител составил 774 ед/л при норме менее 65 ед/л), что коррелирует с развитием гипопаратиреоза при аутоиммунном полигландулярном синдроме 1-го типа.

Таким образом, на основании клинической картины, динамики нарастания симптомов, обнаружения высокого титра антител к 21-гидроксилазе и интерферону-омега, выявления двух мутаций в гене *AIRE* был сформулирован заключительный диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность). Ввиду того что заболевание носит аутосомно-рецессивный характер, была обследована старшая сестра пациента, однако мутаций в гене *AIRE* у девочки не выявлено.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности постановки диагноза аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. У данного ребенка диагноз был предположен и поставлен уже при полностью развернутой картине надпочечниковой недостаточности с полиорганным поражением и стойкими электролитными нарушениями. Хотя предположить эндокринную патологию и провести дополнительное обследование можно было и ранее с учетом повторных эпизодов судорог на фоне полного здоровья и отсутствия патологических изменений на электроэнцефалограмме, необычно быстрой дегидратация ребенка даже при невыраженных симптомах потери жидкости (нечастые рвоты и диарея при оптимальном уровне выпаживания), выраженной

Таблица 3. Результаты исследования гормонального профиля и электролитов ребенка С. в момент криза

Table 3. The results of hormones and electrolytes of child C. in crisis

Гормоны, кальций, фосфор	Единица измерения	Референсные значения	18.05.2022	
			08:47	08:50
Кальций общий	ммоль/л	2,20–2,70		1,66
Ионизированный кальций	ммоль/л	1,05–1,23		0,96
Фосфор неорганический	ммоль/л	1,26–1,86		1,91
ТТГ	мМЕ/л	0,300–5,000		2,570
Т3 свободный	пмоль/л	3,00–9,14		4,63
Т4 свободный	пмоль/л	6,70–16,50		13,89
АКТГ	пг/мл	3–46	>1250	
Кортизол	мкг/л	21–128		48
Паратгормон	пг/мл	11,8–54,7		0,3
25-ОН витамин D	нг/мл	30,0–100,0		40,0

жажды (при невысоком уровне потерь ребенок очень охотно и с удовольствием пил соленый раствор), а также повышенной и нарастающей потребности в поваренной соли в сочетании с ранним кариесом и истончением зубной эмали и эпизодом удлинения интервала Q–T (хотя это нарушение при частых повторных электрокардиографиях не повторялось). Информирование врачей о таком редком, но тяжелом заболевании позволит своевременно предполагать и диагностировать синдром аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа, чтобы избежать таких угрожающих жизни состояний, как острая гипокальциемия и криз надпочечниковой недостаточности.

Дифференциальный диагноз основывается на анализе клинических и лабораторных данных. Псевдогипопаратиреоз обусловлен резистентностью органов-мишеней к паратгормону, при этом отмечаются высокий уровень паратгормона, снижение уровня кальция и повышение уровня фосфора. Рахитоподобные заболевания отличают от псевдогипопаратиреоза типичные рахитические (прогрессирующие) деформации скелета, характерные рентгенологические изменения и лабораторные данные: снижение уровня кальция, фосфора и повышение уровня паратгормона.

Лечение пациентов с синдромом включает прежде всего диетологическую коррекцию с ограничением употребления фосфора, которым богаты морепродукты, сыр, молоко, бобовые (зеленый горошек), говяжья печень, орехи; использование активных метаболитов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол): начальная доза при уровне $\text{Ca}^{2+} < 0,8$ ммоль/л составляет 1–1,5 мкг/сут, при уровне $\text{Ca}^{2+} 0,8–1,0$ ммоль/л — 0,5–1 мкг/сут. Подбор дозы строго индивидуален, раз в 3 дня требуется контроль уровня ионизированного кальция в крови, критерием адекватности служит уровень Ca^{2+} в крови не выше середины границ нормы (~1,2 ммоль/л), затем — кон-

троль 1 раз в 2–4 нед, при стабильном уровне — 1 раз в 3 мес. Препараты кальция рекомендованы в дозе 500–2000 мг/сут. При возникновении гипокальциемических судорог показано внутривенное введение растворов кальция (10% глюконат кальция). При функциональной недостаточности других желез назначают заместительную терапию соответствующими гормонами.

Заключение

Редкие (орфанные) заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре врожденной и наследственной патологии человека. Диагностика, в том числе пренатальная, редких заболеваний представляет большую медицинскую, научную и социальную значимость. Установление диагноза больному ребенку позволяет семье не только определить наличие или отсутствие наследственной патологии, но и получить аргументированную медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства и рекомендации пренатальной диагностики конкретного заболевания. Это может стимулировать родителей к новой беременности, которая будет протекать при гарантированном благоприятном прогнозе здоровья будущего ребенка. Алгоритм лечения детей с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа позволяет своевременно обнаружить нарушения органов и систем, характерные для этого синдрома, и скорректировать план диагностики и лечения ребенка. Мультидисциплинарный подход к ведению детей с такой патологией ускоряет диагностику, повышает эффективность лечения, сокращает сроки реабилитации и тем самым улучшает качество жизни ребенка. Эффективность реабилитации зависит от правильной координации действий врачей различных специальностей. Мультидисциплинарный подход является «золотым стандартом» и современной моделью помощи пациентам с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Волкова Н.С., Аксу Э. Редкие (орфанные) заболевания: правовое регулирование в России и за рубежом. Журнал зарубежного законодательства и сравнительного правоведения 2018; 71(4): 154–160. [Volkova N.S., Aksu A. Rare diseases and legal regulation in Russia and abroad. Zhurnal zarubezhnogo zakonodatelstva i sravnitel'nogo pravovedeniya 2018; 71(4): 154–160. (in Russ.)]
2. Чичерин Л.П., Прокофьева Я.А. Современные проблемы орфанных заболеваний. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко 2019; 1: 118–124. [Chicherin L.P., Prokofjeva Ja.A. Modern problems of orfan diseases. Bulletin Natsionalnogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshestvennogo zdorovya 2019; 1: 118–124. (in Russ.)]
3. Berry S.A., Coughlin C.R. 2nd, McCandless S., McCarter R., Seminara J., Yudkoff M., LeMons C. Developing interactions with industry in rare diseases: lessons learned and continuing challenges. Genet Med 2020; 22(1): 219–226. DOI: 10.1038/s41436-019-0616-9
4. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) наследственных болезней у детей в России и пути ее решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 2: 4–8. [Novikov P.V. Problem of rare orfan genetic diseases in children in Russia and the way of its solution. Rossyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2012; 2: 4–8. (in Russ.)]
5. Neufeld M., Blizzard R.M. Polyglandular autoimmune disease. In: Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. Editors A. Pinchera, D. Doniach, G.F. Fenzi, L. Bachieri New York: Academic Press, 1980; 357–326
6. Thorpe E.S., Handley H.E. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four-one-half years. Am J Dis Child 1929; 80: 1479–1480

7. Leonard M.F. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. J Clin Endocrinol Metab 1946; 6: 493–495
8. Whitaker J., Landing B.H., Esselborn V.M., Williams R.R. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. J Endocrinol 1956; 16: 1374–1387. DOI: 10.1210/jcem-16-10-1374
9. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. Medicine (Baltimore) 1981; 60: 355–362. DOI: 10.1097/00005792-198109000-00003
10. Betterle C., Greggio N.A., Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(4): 1049–1055. DOI: 10.1210/jcem.83.4.4682

Поступила: 13.09.23

Received on: 2023.09.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.