

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 222 Медицина
спеціалізація 14.01.02 Внутрішні хвороби
на тему: **Особливості перебігу автоімунного полігландулярного
синдрому 2-го типу**

Виконала: студентка 6 курсу, 23 групи
медичного факультету, спеціальності «Медицина»
Денежко Альона Вікторівна

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної імунології,
алергології та ендокринології,
к. мед. н., доцент Ляшук Р.П

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
внутрішньої медицини,
к. мед. н., доцент Присяжнюк І.В.

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб,
к. мед. н., доцент Рева Т. В.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	2
ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ І. ПОЛІГЛАНДУЛЯРНИЙ СИНДРОМ ЯК КОМПЛЕКСНЕ ЕНДОКРИННЕ ПОРУШЕННЯ: НОВІТНІ ПОГЛЯДИ ТА СТРАТЕГІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	7
1.1. Сучасні відомості про етіологію полігландулярного синдрому	7
1.2. Епідеміологічні аспекти полігландулярного синдрому	10
1.3. Актуальні уявлення про механізми розвитку полігландулярної недостатності	12
1.4. Клінічні особливості полігландулярного синдрому	17
1.5. Новітні технології та методи діагностики полігландулярного синдрому	22
1.6. Інноваційні стратегії лікування та прогнозування полігландулярного синдрому	27
РОЗДІЛ ІІ. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	31
РОЗДІЛ ІІІ. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ УЗАГАЛЬНЕННЯ ...	33
ВИСНОВКИ	56
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренотропний гормон

AIRE – аутоімунний регуляторний ген

ДГК – декарбоксилаза глутамінової кислоти

HbA1c – глікозильований гемоглобін

КТ – комп'ютерна томографія

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПАС-1 – аутоімунний полігландулярний синдром 1-го типу

ПАС-2 – аутоімунний полігландулярний синдром 2-го типу

Т3 – трийодтиронін

Т4 – тироксин

ТТГ – тиреотропний гормон

УЗД – ультразвукове дослідження

ЦД-1 – ЦД 1-го типу

ВСТУП

Полігландулярний синдром (ПАС) належить до рідкісних, але водночас клінічно важливих ендокринопатій, які поєднують одночасне ураження кількох ендокринних залоз.

Актуальність теми. Зростання частоти автоімунних захворювань, зміни у структурі їх проявів та ускладнена діагностика полігландулярних синдромів обумовлюють високу актуальність вивчення цієї патології. Несвоєчасна діагностика та недостатнє лікування можуть призвести до значних порушень якості життя, багатосистемних уражень та інвалідизації пацієнтів [13].

Науковий інтерес викликають не лише механізми розвитку полігландулярного синдрому, але й підходи до його раннього виявлення, профілактики та ефективного лікування. Особливу увагу в цьому контексті заслуговує міждисциплінарний підхід до вивчення ПАС, оскільки патологія залучає фахівців різних медичних напрямів: ендокринологів, генетиків, імунологів та терапевтів.

Мета роботи.

Дослідження особливостей клінічного перебігу, діагностики та лікування полігландулярного синдрому для підвищення ефективності терапії та профілактики ускладнень, пов'язаних із цією патологією.

Завдання роботи:

1. Проаналізувати сучасні наукові дані про етіологію, патогенез і класифікацію ПАС.
2. Охарактеризувати клінічні особливості та варіанти перебігу ПАС залежно від його типів на прикладі реальних клінічних кейсів.
3. Вивчити ефективність сучасних методів діагностики та підходів до лікування пацієнтів із ПАС.
4. Провести аналіз факторів ризику та супутніх патологій, які впливають на розвиток ПАС.

5. Надати рекомендації щодо оптимізації діагностичного алгоритму та підбору індивідуалізованого лікування пацієнтів з автоімунним ПАС.

Об'єкт дослідження: полігландулярний синдром як медична проблема, яка включає мультисистемні ураження ендокринних залоз.

Предмет дослідження: клініко-патогенетичні аспекти ПАС, методи його діагностики, лікування та профілактики.

Ця робота спрямована на інтеграцію сучасних наукових досягнень та практичних підходів, що сприятимуть покращенню якості медичної допомоги пацієнтам із ПАС.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено оцінку факторів розвитку та впливу різних терапевтичних підходів на якість життя хворих на ПАС-2. Вивчено клінічні та параклінічні особливості перебігу захворювання залежно від структури уражених ендокринних органів, наявності супутньої патології та ступеня тяжкості синдрому.

Проаналізовано особливості змін лабораторних показників (зокрема рівнів гормонів, аутоантитіл, електролітів), а також оцінено взаємозв'язок між генетичною схильністю (HLA-асоційовані маркери) та клінічними проявами ПАС-2. Вперше на локальному рівні здійснено порівняння ефективності персоналізованих схем лікування з традиційними підходами ведення пацієнтів.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати розширюють уявлення про патогенетичні механізми ПАС-2, підтверджують доцільність мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування, а також підкреслюють перспективність ранньої імунологічної діагностики для профілактики тяжких ускладнень. Запропоновано практичні рекомендації щодо удосконалення алгоритмів спостереження та лікування пацієнтів з ПАС-2 з урахуванням персоналізованих підходів та новітніх лабораторних маркерів.

Особистий внесок здобувача. Автором проведено аналіз отриманих даних з науковими перспективами розвитку. Також проведено пошук і детальний аналіз наукової літератури за темою магістерської роботи.

Здійснено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи магістерської роботи. Висновки роботи сформульовані разом з науковим керівником. Здобувачем особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, а також написано й подано до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

Апробація результатів магістерської роботи.

Результати магістерської роботи було представлено на наступних конференціях: Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія в умовах війни: нові вимоги та досягнення» (Харків, 6-8 березня 2025 р.), XII Буковинський міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів та молодих вчених ВІМСО-25 (Чернівці, 2-4 квітня 2025 р.).

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано 4 наукові праці, з них 1 стаття у фаховому науковому виданні України (Категорія Б), та 3 тези у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг магістерської роботи. Магістерська кваліфікаційна робота викладена українською мовою на сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків та списку використаних джерел. Показчик літератури містить 16 джерел.

РОЗДІЛ I

ПОЛІГЛАНДУЛЯРНИЙ СИНДРОМ ЯК КОМПЛЕКСНЕ ЕНДОКРИННЕ ПОРУШЕННЯ: НОВІТНІ ПОГЛЯДИ ТА СТРАТЕГІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні відомості про етіологію полігландулярного синдрому

Полігландулярний аутоімунний синдром (ПАС) — це скупчення щонайменше 2 або більше ендокринних захворювань у одного пацієнта. Поширеними аутоімунними полігландулярними синдромами є ПАС-1, ПАС-2 та поліендокринопатія та ентеропатія з Х-зв'язаною імунною дисрегуляцією [10]. Нещодавно з'явилася нова категорія. Ятрогенна поліендокринопатія внаслідок застосування імунорегуляторів у хворих на рак [16]. Іпіліумаб, який використовується для лікування метастатичного раку, може викликати гіпофізит. ПАС-2 — це аутоімунне захворювання з полігенною спадковістю. Його також називають синдромом Шмідта та синдромом Карпентера. Кластеризація кількох ендокринних захворювань в одного пацієнта була задокументована задовго до появи класифікації ПАС. У 1926 році Шмідт опублікував 2 випадки хвороби Аддісона та хронічного лімфоцитарного тиреоїдиту, відомого як синдром Шмідта [3]. Через п'ять років, у 1931 році, Раунтрі та Снелл повідомили про перший випадок хвороби Аддісона з гіпертиреозом і цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) [3]. Veaven та ін. розглянули 66 випадків, а Solomon et al. розглянули 113 випадків хвороби Аддісона та цукрового діабету.[3] Посмертне дослідження показало лімфоцитарну інфільтрацію в залозах у більшості цих випадків, підтверджуючи, що це було аутоімунне захворювання. Карпентер підтвердив зв'язок цукрового діабету з синдромом Шмідта в огляді 142 випадків синдрому Шмідта та ввів термін «синдром Карпентера», який є тріадою хвороби Аддісона, аутоімунного захворювання щитоподібної залози та ЦД1 [6].

ПАС-1 є рідкісним і складним рецесивно успадкованим розладом імюноклітинної дисфункції з кількома аутоімунітетами. Він проявляється як група симптомів, включаючи потенційно небезпечні для життя дисфункції

ендокринних залоз і шлунково-кишкового тракту. Аутоімунні порушення виникають, коли організм запускає антитіла та імунні клітини проти одного або кількох антигенів власних тканин. ПАС-1 викликається змінами (мутаціями) в гені аутоімунного регулятора (AIRE). Гени HLA-DR/DQ також відіграють певну роль у визначенні того, яке з компонентів аутоімунного захворювання насправді розвивається у пацієнта.

ПАС-1 слід відрізняти від неспорідненого, але більш поширеного ПАС-2, який характеризується діабетом 1 типу та аутоімунними захворюваннями щитовидної залози.

Синоніми:

- ПАС-1
- APS тип 1
- аутоімунно-поліендокринно-кандидозно-ектодермальний дистрофічний синдром
- аутоімунна поліендокринопатія 1 типу (APCED)
- полігландулярний аутоімунний (ПГА) синдром 1 типу

ПАС-2 є аутоімунним синдромом, який призводить до лімфоцитарної інфільтрації, що спричиняє органоспецифічне пошкодження. ПАС-2 діагностується, коли присутні принаймні 2 із 3 із наведених нижче ознак: первинна недостатність наднирникових залоз (хвороба Аддісона), хвороба Грейвса, що викликає аутоімунне захворювання щитовидної залози, або гіпотиреоз, і ЦД 1 типу (ЦД1). Синдром Карпентера є типом ПАС-2, який включає тріаду хвороби Аддісона, аутоімунного захворювання щитовидної залози та ЦД1.

ПАС-2 - це аутоімунне захворювання, що вражає кілька ендокринних органів.

ПАС-2 є полігенним захворюванням зі значною гетерогенністю через численні генетичні локуси та фактори навколишнього середовища, відповідальні за органоспецифічне ураження. Гени головного комплексу гістосумісності, розташовані на хромосомі 6, були причетні до

органоспецифічного пошкодження при ПАС-2 [1]. Схоже, що гаплотипи HLA-DR3 і HLA-DR4 і алелі HLA класу 2 DQ2 і DQ8 підвищують схильність до PAS-2. [3]

Гени, відмінні від HLA, також можуть бути схильними до ПАС-2 і включають рецептор CD25-інтерлейкіну-2, цитотоксичний білок Т-лімфоцитів 4 (CTLA-4) і білок тирозин-протеїнфосфатаза, нерцептор типу 22 (PTPN22) [10].

Отже, ПАС є результатом складної взаємодії генетичних, аутоімунних та екзогенних факторів. Генетична схильність відіграє провідну роль, зокрема наявність мутацій у певних генах, які відповідають за регуляцію імунної системи. Аутоімунні процеси, зумовлені дисфункцією центральних регуляторів імунітету, також є ключовими в розвитку синдрому. Важливими чинниками є і екзогенні впливи, зокрема інфекції та стресові фактори, які можуть запускати або посилювати патологічні процеси. Аналіз причинно-наслідкових зв'язків у розвитку полігландулярного синдрому дозволяє краще розуміти патогенез цього стану, що є важливим для розробки нових підходів до діагностики та лікування.

1.2. Епідеміологічні аспекти полігландулярного синдрому

ПАС-1 є дуже рідкісним розладом, який має тенденцію групуватися в певних однорідних популяціях, включаючи певні групи фінів, іранських євреїв і жителів Сардинії. Однак його можна знайти в багатьох популяціях і серед багатьох етнічних груп. У США ПАС-1, ймовірно, вражає лише 1 з кожних 2-3 мільйонів новонароджених.

ПАС-2 є найпоширенішим ПАС. Існує значна варіабельність зареєстрованої поширеності в діапазоні від 1:1000 до 1:20 000 у загальній популяції [5].

ПАС 2-го типу є однією з найбільш поширених форм імунно-ендокринних розладів, яка характеризується ураженням ендокринних залоз. При цьому захворюванні найчастіше спостерігається розвиток таких патологій, як первинна хронічна надниркова недостатність (ПХНН), а також первинний гіпотиреоз, що виникає на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ). У деяких випадках може розвиватися і тиреотоксикоз, який відомий як синдром Шмідта. Ще одним характерним проявом є ЦД 1-го типу (ЦД1), що також називають синдромом Карпентера [9].

Крім основних проявів, можливі й інші ускладнення, такі як первинний гіпергонадотропний гіпогонадизм (4–9%), автоімунний гепатит (4%), вітиліго (4,5–11%), алопеція (1–4%) та перніціозна анемія (4,5–11%) [1]. Варто зазначити, що маніфестація цього синдрому зазвичай припадає на віковий період 30–40 років, причому найчастіше він спостерігається у жінок. У середньому фіксується приблизно 1–2 випадки цього розладу на кожні 100 000 населення щорічно.

Як відзначають дослідники, ризик розвитку ПАС 2-го типу, як і багатьох інших автоімунних захворювань, значною мірою зумовлений генетичними факторами, зокрема певними алелями головного комплексу гістосумісності (HLA) [3].

Цікаво, що в більшості випадків синдром має спорадичний характер, тобто виникає без очевидної спадкової схильності. Однак у деяких сімейних

формах він може проявлятися у різних варіантах і охоплювати кілька поколінь [11].

Важливо також зазначити, що ПАС-2 може супроводжуватися низкою інших, не менш серйозних патологій, таких як атрофія зорових нервів, автоімунна тромбоцитопенічна пурпура, ідіопатичний нецукровий діабет, при якому утворюються автоантитіла до вазопресинпродукуючих клітин. Крім того, можливими супутніми станами є гіпофізит, склеродермія, целіакія та навіть міастенія.

Таким чином, ПАС-2 є складним і багатогранним захворюванням, яке включає в себе цілу низку автоімунних патологій, має певну генетичну обумовленість і може супроводжуватися значними системними ускладненнями.

Полігландулярний синдром є рідкісним, але клінічно важливим імунно-ендокринним розладом, який проявляється ураженням кількох ендокринних залоз та супутніми автоімунними захворюваннями. Епідеміологічні дослідження свідчать, що цей синдром може проявлятися у будь-якому віці, проте існує певна вікова та статева залежність. Зокрема, ПАС-1 зазвичай розвивається в дитячому або підлітковому віці, тоді як ПАС-2 переважно діагностується у віці 30–40 років, найчастіше серед осіб жіночої статі.

Захворюваність на ПАС має географічні, етнічні та генетичні особливості, що вказує на важливу роль спадкових факторів, особливо алелів головного комплексу гістосумісності. Випадки сімейних форм полігландулярного синдрому, хоч і рідкісні, свідчать про можливу передачу схильності до автоімунних процесів через покоління.

Епідеміологічні дані також демонструють значну варіабельність клінічних проявів синдрому, зокрема поширеність та частоту розвитку основних компонентів, таких як ЦД-1, хронічна надниркова недостатність та тиреоїдні захворювання. Це вимагає особливої уваги до ранньої діагностики, моніторингу ризикових груп та мультидисциплінарного підходу до лікування.

Таким чином, епідеміологічні характеристики полігландулярного синдрому дозволяють краще зрозуміти його поширеність, фактори ризику та механізми розвитку, що є важливим підґрунтям для розробки ефективних стратегій діагностики, профілактики та лікування.

1.3. Актуальні уявлення про механізми розвитку полігландулярної недостатності

ПАС-1 викликається мутаціями в гені *AIRE*. На сьогоднішній день у людей з ПАС-1 виявлено понад 60 мутацій гена *AIRE*.

Ген *AIRE* відповідає за виробництво білка під назвою «аутоімунний регулятор», який сильно експресується в виличковій залозі та генерує похідні від тимусу або Т-лімфоцити. Якщо є дефіцит цього білка, то ті Т-клітини, які мають рецептори, здатні взаємодіяти з власними антигенами, можуть вийти в кровообіг (замість того, щоб бути зруйнованими в тимусі та не вивільнятися) і призвести до аутоімунних захворювань. З причин, які досі не з'ясовані, дефекти білка аутоімунного регулятора, здається, здебільшого впливають на ендокринні (виробляють гормони) залоз (Рис.1).

Рис.1

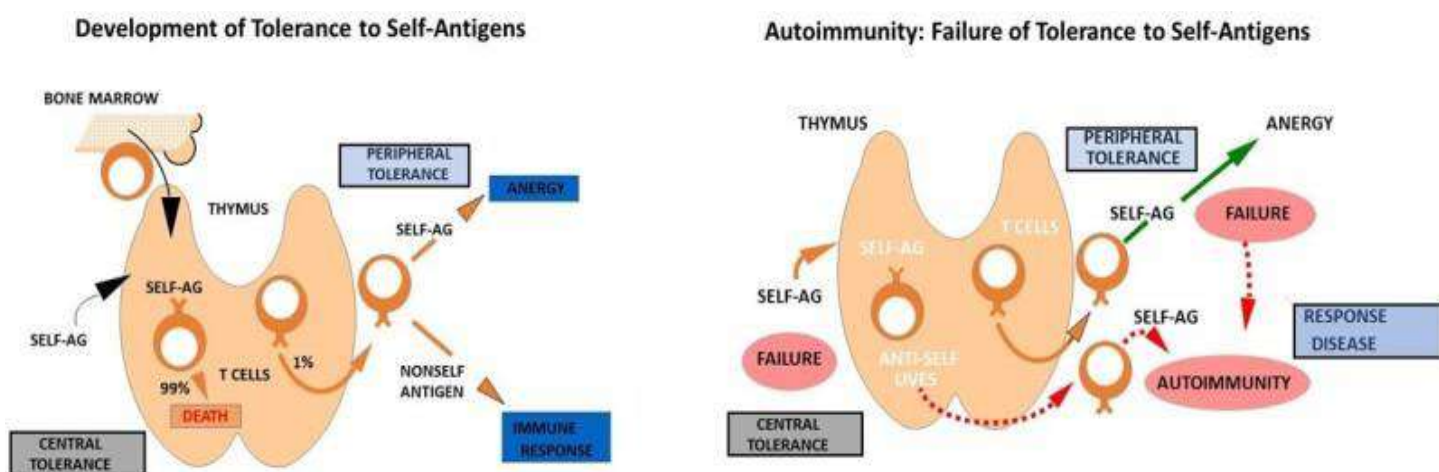


Рисунок 1. Толерантність до аутоантитіл.

Модифіковано з «Аутоімунні полігландулярні синдроми в дитячій ендокринології 4-е видання», ред. Sperling M.A. [16]

Т-клітини спочатку формуються в кістковому мозку, після чого мігрують до тимуса, де проходять дозрівання і формують набір своїх

рецепторів. У тимусі відбувається експресія власних антигенів, зокрема завдяки гену AIRE, який сприяє ектопічній експресії. Це забезпечує елімінацію Т-клітин, що мають рецептори, здатні взаємодіяти з власними антигенами, запобігаючи їх виходу на периферію. У результаті майже всі Т-клітини гинуть шляхом апоптозу. Лише невелика їх частина потрапляє на периферію, де вони залишаються неактивними щодо власних антигенів, але здатні ініціювати імунну відповідь на чужорідні. Якщо ж у процесі дозрівання виникає порушення експресії власних антигенів, наприклад, через мутації в гені AIRE, це призводить до неспроможності центральної толерантності. У такому випадку організм не розпізнає власні антигени як безпечні, що може стати причиною аутоімунної відповіді.

ПАС-1 успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Рецесивні генетичні розлади виникають, коли людина успадковує аномальний ген від кожного з батьків. Якщо людина отримує один нормальний ген і один аномальний ген захворювання, людина буде носієм захворювання, але зазвичай не виявлятиме симптомів. Ризик того, що обидва батьки-носії передадуть аномальний ген і, отже, народять уражену дитину, становить 25% з кожною вагітністю. Ризик народження дитини, яка є носієм, як і батьки, становить 50% з кожною вагітністю. Шанс дитини отримати нормальні гени від обох батьків становить 25%. Ризик однаковий для чоловіків і жінок.

Патогенез аутоімунного ПАС-2 характеризується аутоімунним ураженням кількох ендокринних органів, зокрема наднирників, щитоподібної залози та підшлункової залози (ЦД 1 типу). Цей тип ПАС найпоширеніший і зазвичай розвивається в дорослому віці.

Основні механізми патогенезу ПАС-2:

1. Аутоімунне ураження залоз:

- Основною причиною ПАС-2 є аутоімунні процеси, коли імунна система помилково атакує здорові клітини ендокринних органів. Це може призвести до розвитку хронічного запалення, дистрофії та недостатності гормонів у уражених органах.

2. Аутоантитіла:

- Важливу роль в патогенезі ПАС-2 відіграють аутоантитіла, які специфічно спрямовані проти певних антигенів ендокринних залоз. Найпоширеніші з них:
- Антитіла до тиреоїдної пероксидази (ТРО) — атакують клітини щитоподібної залози, спричиняючи аутоімунний тиреоїдит, що часто призводить до гіпотиреозу (недостатності тиреоїдних гормонів).
- Антитіла до 21-гідроксилази — пов'язані з аутоімунним ураженням наднирників, що призводить до розвитку недостатності наднирників (глюкокортикоїдної недостатності), що є серйозною загрозою для життя.
- Антитіла до інсуліну — можуть бути присутні в крові пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, що є частим проявом ПАС-2.

3. Генетична схильність:

- Генетичні фактори мають значний вплив на розвиток ПАС-2. Деякі гени, що відповідають за регуляцію імунної системи, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку цього синдрому. Зокрема, ген HLA-DR3 та HLA-DR4 асоціюються з підвищеною схильністю до аутоімунних захворювань.

4. Зниження толерантності до антигенів:

- У ПАС-2 типу відбувається порушення механізмів імунної толерантності, що означає, що організм більше не може розпізнавати власні клітини як "свої". Це призводить до розвитку аутоімунних реакцій проти клітин щитоподібної залози, підшлункової залози та наднирників.

5. Активація Т-клітин:

- У механізмах розвитку ПАС-2 ключову роль відіграють Т-лімфоцити, які, в результаті аутоімунних процесів, активують запальні реакції в ендокринних органах, що спричиняє пошкодження тканин.

6. Мультифакторний вплив:

- ПАС-2 є хронічним захворюванням, яке може бути посилене різними зовнішніми та внутрішніми факторами, такими як інфекції, стрес, гормональні зміни, а також взаємодія з навколишнім середовищем. Ці фактори можуть

спровокувати початок аутоімунного процесу або погіршити вже наявні порушення.

Діагноз ПАС-2 часто встановлюється із запізненням, і це іноді може спричинити значні ускладнення. Зазвичай у таких пацієнтів спостерігається ізольована ендокринна дисфункція, а пізніше розвиваються інші ендокринні та неендокринні захворювання.

Мануела Дітмар та ін. спостерігали за 151 із 360 пацієнтів з ПАС-2 впродовж 13 років і виявили, що аутоімунне захворювання щитовидної залози було найбільш поширеним у 99 пацієнтів (65,6%), і з них 50 пацієнтів (33,1%) мали хворобу Грейвса, а 49 хворих (32,5%) мали тиреоїдит Хашимото. ЦД1 виявлено у 92 пацієнтів (60,9%), хвороба Аддісона — у 28 пацієнтів (18,5%). ЦД1 виникав у ранньому віці в середньому у віці 27,5 років, тоді як інші захворювання проявлялися приблизно у віці від 36,5 до 40 років. Співіснування ЦД1 та захворювання щитовидної залози було найбільш поширеним, тоді як співіснування Аддісона та захворювання щитовидної залози було менш поширеним [7].

Пацієнти з ПАС-2 можуть мати нечіткі симптоми втрати ваги, втоми, нудоти, блювання, загальної слабкості, анорексії, болю в животі, діареї, поліурії та полідипсії. Загальні ознаки у цих пацієнтів можуть включати гіперпігментацію слизової оболонки та шкіри, низький рівень глюкози в крові та ортостатичну гіпотензію, якщо діагностовано хворобу Аддісона, або поліурію та полідипсію з гіперглікемією, якщо наявний ЦД1. Гіпотиреоз може проявлятися брадикардією та затримкою сухожильних рефлексів.

Пацієнти з хворобою Аддісона можуть мати ознаки шоку, включаючи артеріальну гіпотензію, тахікардію та зміну психічного стану, що свідчить про наднирниковий криз.

У пацієнтів із хворобою Аддісона внаслідок аутоімунного поліендокринного синдрому існує 2,5-кратне збільшення ризику наднирникового кризу [13].

Таким чином, патогенез полігландулярного синдрому є складним процесом, що включає багаторівневі імунологічні, генетичні та ендокринні механізми. Основу розвитку синдрому становлять автоімунні реакції, які спрямовані проти тканин власного організму, зокрема проти ендокринних залоз. Це призводить до поступової втрати їх функціональної активності. Центральну роль у запуску автоімунних процесів відіграють дефекти імунної толерантності, які спричиняють утворення автоантитіл і активацію Т-лімфоцитів.

Ключовим фактором розвитку полігландулярного синдрому є порушення роботи генів головного комплексу гістосумісності (HLA), які визначають схильність до автоімунних захворювань. Важливими є також екзогенні тригери, такі як інфекції або стрес, які можуть активувати імунну систему, стимулюючи розвиток захворювання.

Патогенетичний процес при цьому синдромі характеризується поступовим ураженням кількох ендокринних залоз, що проявляється розвитком ендокринної недостатності. Найчастіше страждають наднирники, щитоподібна залоза, підшлункова залоза та статеві залози. Патологічні зміни, як правило, включають лімфоцитарну інфільтрацію уражених тканин, руйнування функціональних клітин та прогресуюче зниження секреції гормонів.

Таким чином, патогенез полігландулярного синдрому відображає складну взаємодію генетичних факторів, порушень імунної системи та зовнішніх впливів, що в сукупності спричиняє розвиток мультисистемного ураження. Розуміння цих механізмів є основою для вдосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювання.

1.4. Клінічні особливості полігландулярного синдрому

Незважаючи на те, що симптоми ПАС-1 відрізняються у кожного пацієнта, вони часто мають компоненти принаймні двох із трьох основних станів, які є наслідком цього синдрому: хронічний шкірно-слизовий кандидоз, гіпопаратиреоз і адренокортикальна недостатність.

Хронічний шкірно-слизовий кандидоз, стан рецидивуючих кандидозних інфекцій, які можуть охоплювати шкіру, нігті, слизову оболонку порожнини рота, анального отвору та статевих органів, є ознакою ПАС-1. Це часто є першим проявом хвороби, зазвичай з'являється та часто повторюється впродовж перших двох років життя [6]. Кандидоз при ПАС-1 зазвичай проявляється у немовлят у вигляді молочниці (кандидозу порожнини рота), пелюшкового висипу та/або ураження нігтів.

Термін ектодермальна дистрофія стосується особливих аномалій нігтів, зубної емалі (гіпоплазія емалі постійних зубів), волосся (алопеція), рогівки (кератопатія) та шкіри (вітіліго – ділянки депігментації шкіри), які можуть спостерігатися у пацієнтів з ПАС-1. Ці знахідки не обов'язково присутні у кожного пацієнта. Однак алопеція та вітіліго викликані специфічними аутоімунітетами, тоді як деформація нігтів є результатом хронічного кандидозу. Причина гіпоплазії зубної емалі досі не встановлена.

Метафізарна дисплазія, розлад кісток, при якому кінці (метафізи) кісток є аномально широкими, також нещодавно була описана в ногах у людей з ПАС-1.

Пацієнти з ПАС-1 мають дефект імунної системи, що включає певну підгрупу Т-клітин, які називаються Treg (Т-регуляторними) клітинами. Припускають, що цей дефект Treg-клітин призводить до широкого розповсюдження втрати імунної толерантності, викликаючи аутоімунітети при захворюванні. Однак специфічний дефект імунітету до кандидозу також свідчить про наявність ефекторного дефекту імунітету. Можливо, основною причиною може виявитися незмінна присутність аутоантитіл до сімейства імунологічних молекул інтерферону, які називаються цитокінами.

Першою дисфункцією ендокринної залози, яка виникає при ПАС-1, зазвичай є гіпопаратиреоз (недостатнє функціонування паращитовидних залоз). Більш ніж у 75% пацієнтів розвивається гіпопаратиреоз, зазвичай у віці до 10 років. Дисфункція паращитовидних залоз призводить до зниження рівня кальцію в сироватці крові нижче норми разом із підвищеним рівнем фосфору. У свою чергу, це може призвести до безлічі клінічних симптомів, включаючи м'язові судоми та спазми, ригідність (тетанія) і навіть судоми.

Адренокортикальна недостатність (хвороба Аддісона) зазвичай є другим ендокринним розладом, який проявляється при ПАС-1. Адренокортикальна недостатність характеризується хронічним і недостатнім функціонуванням кори (зовнішнього шару) наднирникової залози. Цей збій призводить до дефіциту глюкокортикоїдів і гормонів, що утримують сіль, кортизолу та альдостерону відповідно. Дефіцит цих гормонів може призвести до слабкості, м'язових судом, непритомності, діареї, нудоти та блювоти, низького кров'яного тиску, зневоднення та тяги до солі. Ці побічні ефекти можуть стати вираженими та становити загрозу для життя, якщо їх не виявити та не лікувати належним чином. Однак замісна стероїдна терапія може спровокувати або посилити гіпокальціємію, якщо гіпопаратиреоз ще не виявлено.

Пацієнти з ПАС-1 також можуть розвинути багато інших аутоімунних розладів, включаючи аутоімунні захворювання печінки (хронічний активний гепатит), недостатність яєчників (гіпогонадизм), перніціозну анемію, що виникає на ранніх стадіях атрофічного гастриту, і різноманітні шлунково-кишкові проблеми, що призводять до хронічного порушення всмоктування та діареї. Інсулінозалежний діабет також може виникати, хоча у скандинавських пацієнтів частіше, ніж у США [7].

Наступні розлади, які є компонентами ПАС-1, також можуть виникати самі по собі, окремо від діагнозу ПАС-1.

Хронічний шкірно-слизовий кандидоз відноситься до стану стійких або рецидивуючих дріжджових інфекцій шкіри, нігтів та/або слизових оболонок. Найбільш поширеним з цих організмів є *Candida albicans*. Коли виникає значна

ХМК, це часто є ознакою основного захворювання Т-клітин, включаючи ПАС-1. На щастя, клас препаратів коназолу полегшив лікування цієї хвороби, ніж у попередні роки. *Candida* - це дріжджовий грибок, який є частиною нормальної флори шлунково-кишкового тракту, шкіри та слизових оболонок. Здорова неушкоджена шкіра та неушкоджена імунна система зазвичай створюють ефективні бар'єри для запобігання проникненню кандиди в ці тканини.

Пацієнти з ХМК мають рецидивуючі або стійкі кандидозні інфекції ротової порожнини (молочниці) та інших слизових оболонок, але часто мають більш масштабне ураження. Нігті можуть бути помітно потовщеними та знебарвленими зі значним набряком навколишніх тканин. Може бути залучено шкіру голови, що призведе до алопеції в місцях рубців. Однак алопеція частіше є аутоімунним розладом, який може призвести до універсальної алопеції, коли втрачається все волосся на тілі. При ПАС-1 також може бути клінічно значущий кандидоз стравоходу. Рак ротоглотки та рак шлунка та язика зустрічаються з підвищеною частотою при ПАС-1. ХМК остаточно діагностується за наявністю *Candida* на грибкових зіскрібках шкіри.

Гіпопаратиреоз – це стан, що характеризується недостатнім виробленням паратиреоїдних гормонів паращитовидними залозами, невеликими овальними залозами, розташованими позаду щитовидної залози на шийі. Паратиреоїдні гормони (разом з вітаміном D) відіграють роль у регуляції рівня кальцію в крові. Через дефіцит паратиреоїдних гормонів у хворих спостерігається аномально низький рівень кальцію в крові (гіпокальціємія), що часто супроводжується підвищеним вмістом фосфору.

Симптоми та знахідки, пов'язані з гіпопаратиреозом, можуть включати слабкість, м'язові судоми, надмірну нервозність, головні болі та/або підвищену збудливість (гіперзбудливість) нервів. Це може призвести до неконтрольованих посмикувань і спазмів певних м'язів, таких як кисті, стопи, руки та/або обличчя (тетанія).

Гіпопаратиреоз при ПАС-1 має аутоімунну причину, але він може виникати як окремий розлад, пов'язаний із неправильним розвитком тимуса, дуги аорти та паращитовидних залоз (синдром ДіДжорджа), або також може виникати як окреме спадкове захворювання. У той час як антитіла до антигенів, присутніх на поверхні клітин паращитовидної залози (рецептор, що сприймає кальцій), раніше повідомлялися в ПАС-1, нещодавно дослідники з Університетської лікарні в Уппсалі, Швеція, виділили інший аутоантиген.

Хронічна адренокортикальна недостатність (хвороба Аддісона) — це рідкісне захворювання, що характеризується хронічним, зазвичай прогресуючим, недостатнім виробленням стероїдних гормонів кортизолу та альдостерону зовнішнім шаром клітин наднирникових залоз (кори наднирникових залоз). Класична хвороба Аддісона є наслідком втрати обох цих гормонів.

Кортизол впливає на вуглеводний обмін, розвиток сполучної тканини, артеріальний тонус і кількість води в організмі. Рівень кортизолу підвищується у відповідь на фізичні та емоційні стреси. Альдостерон впливає на рівновагу натрію (затримка) і калію (виведення) в організмі. Коли рівень цих гормонів нижче норми, артеріальний тиск і об'єм крові падають через збільшення виведення солі і, отже, води. Може виникнути зневоднення. Основні симптоми хвороби Аддісона включають втому, слабкість, шлунково-кишковий дискомфорт, тягу до солі та зміни кольору шкіри (гіперпігментація). Електролітні порушення включають підвищення рівня калію в сироватці крові та низький рівень натрію в сироватці крові. Аутоімунність надниркових залоз пов'язана з аутоантитілами проти адренокортикального ферменту під назвою 21-гідроксилаза.

Може виникнути гострий, небезпечний для життя стан крайньої недостатності гормонів кори надниркових залоз (аддісонівський криз) у вигляді раптового занепаду сил, зневоднення, непритомності від гіпотонії. У жінок з ПАС-1 зазвичай розвивається значна недостатність яєчників, пов'язана з аутоантитілами проти розщеплення бічного ланцюга та ферментів

17 альфа-гидроксилази яєчників. Гіпогонадизм є поширеним явищем і зазвичай присутнє безпліддя.

Отже, загальні клінічні особливості полігландулярного синдрому характеризуються широким спектром проявів, що зумовлено залученням до патологічного процесу кількох ендокринних залоз та інших органів і систем. Захворювання розвивається поступово, і його маніфестація залежить від комбінації уражених залоз та ступеня їх функціональної недостатності.

Серед основних клінічних ознак переважають симптоми, пов'язані з хронічною наднирниковою недостатністю, гіпотиреозом, цукровим діабетом 1-го типу та іншими автоімунними станами, такими як вітіліго, алопеція або перніціозна анемія. Часто спостерігається поєднання ендокринних і неендокринних проявів, що значно ускладнює своєчасну діагностику синдрому.

Значущою характеристикою полігландулярного синдрому є схильність до розвитку супутніх автоімунних захворювань, які можуть залучати інші органи, такі як печінка, шкіра чи нервова система. Важливим клінічним аспектом є ідентифікація сімейної форми захворювання, оскільки це може вплинути на підхід до профілактики та раннього виявлення патології у родичів пацієнтів.

Додатковою складністю є наявність неспецифічних симптомів на початкових етапах захворювання, таких як слабкість, втомлюваність, зміни апетиту чи маси тіла, які можуть залишатися поза увагою пацієнтів і лікарів. Це підкреслює важливість уважного клінічного спостереження, особливо в групах ризику.

Таким чином, загальні клінічні особливості полігландулярного синдрому відображають системність уражень і потребують мультидисциплінарного підходу до діагностики, лікування та довготривалого ведення пацієнтів.

1.5. Новітні технології та методи діагностики полігландулярного синдрому

ПАС-1 остаточно діагностується за допомогою аналізу ДНК (через аналіз крові) мутацій у гені *AIRE*. Діагноз слід ретельно враховувати у людей віком до 30 років, які мають принаймні два з трьох типових компонентів захворювання (КМЦ, гіпаратиреоз та/або хвороба Аддісона). Нещодавно типові мутації *AIRE* були ідентифіковані у пацієнтів, які мають лише одну з цих трьох основних ознак, але мають інші менш поширені аутоімунітети, пов'язані з ПАС-1. Оскільки фактично всі пацієнти з ПАС-1 мають аутоантитіла до інтерферону, такі антитіла, коли вони більш доступні, слугуватимуть менш дорогим діагностичним тестом.

Для аутоімунного полігландулярного синдрому 1-го типу (ПАС-1) характерна специфічна тріада захворювань, яка спостерігається у 40–57% хворих: хронічний кандидоз слизових оболонок та шкіри, аутоімунний гіпаратиреоз і недостатність кори наднирникових залоз (хвороба Аддісона). Ці стани є ключовими маркерами синдрому, а їхня комбінація дозволяє встановити діагноз.

Для діагностики ПАС-1 достатньо підтвердити наявність двох із вказаних компонентів. У випадках, коли синдром спостерігається у сибсів (брати чи сестри хворого з підтвердженням ПАС-1), для встановлення діагнозу може бути достатньо одного компонента тріади. Це підкреслює важливість раннього виявлення захворювання в родинах з обтяженим анамнезом.

Клінічний анамнез і фізикальне обстеження, які вказують на наявність більш ніж одного ендокринного розладу, з або без ККМ, повинні спонукати лікаря провести аналіз крові на ендокринні аутоантитіла в сироватці крові.

ПАС-2 діагностується при появі у того самого пацієнта принаймні 2 із 3 проявів, включаючи первинну недостатність наднирникових залоз (хвороба Аддісона), аутоімунне захворювання щитовидної залози, що спричиняє серйозне захворювання, або гіпотиреоз і ЦД1. Іншими ендокринними та неендокринними проявами ПАС-2 є первинний гіпогонадізм, міастенія та

целиакія, алопеція, вітіліго, перніціозна анемія, ідіопатична блокада серця, синдром Стіффона, хвороба Паркінсона, дефіцит IgA, серозит, герпетиформний дерматит, ідіопатична тромбоцитопенія і гіпофізит [10].

Діагноз хвороби Аддісона або первинної наднирникової недостатності ґрунтується на ранковому рівні кортизолу в сироватці крові менше 6,0 мкг/дл або кортизолу в сироватці крові менше 18 мкг/дл через 60 хвилин після стимуляційного тесту АКТГ із застосуванням 250 мкг внутрішньовенного або внутрішньом'язового болюсного введення косинтропіну [8]. Наявність аутоантитіл до 21-гідроксилази або 17-гідроксилази може підтвердити аутоімунний адреналіт [13]. Пацієнти з позитивними антитілами до 21-гідроксилази або 17-гідроксилази повинні проходити щорічний моніторинг рівня ранкового кортизолу та АКТГ і стимуляційного тесту на косинтропін, якщо підозра висока.

Діагностика гіпотиреозу внаслідок тиреоїдиту Хашимото або гіпертиреозу внаслідок хвороби Грейвса може бути поставлена шляхом оцінки ТТГ і Т4 для першого та ТТГ, Т4 і Т3 для останнього. У еутиреоїдних пацієнтів наявність антитіл проти тиреоглобуліну, мікросомальних антитіл щитовидної залози та антитіл до рецепторів тиреотропіну (хвороба Грейвса) може виявити пацієнтів із ризиком захворювання щитовидної залози в майбутньому.

Діагноз ЦД1 може бути поставлений за класичними симптомами поліурії, полідипсії та поліфагії, пов'язаних із підвищеним рівнем глюкози в сироватці крові (натще понад 125 мг/дл і випадково понад 200 мг/дл та/або підвищений HbA1c більше 6,4%). Для діагностики дисфункції окремих органів слід використовувати стандартні рекомендації. У цих пацієнтів можна перевірити наявність антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти (ДГК), антитіл до острівцевих клітин 2 і антитіл до транспортера Zn 8. Крім того, після введення глюкагону (1 мг) рівень С-пептиду в плазмі менше 0,6 нг/мл.

Своєчасна діагностика ПАС-2 вимагає знання повного спектру цього захворювання. Повний анамнез і ретельний медичний огляд можуть дати важливі підказки. У багатьох випадках діагностика ПАС-2 може бути

відстрочена через гетерогенну картину. У цих пацієнтів рідко спостерігається дисфункція всіх 3 основних ендокринних органів одночасно, і зазвичай існує латентна фаза між ендокринопатіями.

Пацієнти з ПАС-2 та члени їхніх родин повинні перебувати під тривалим наглядом через ризик розвитку органоспецифічної дисфункції з часом. Члени сім'ї, які не страждають від ПАС-2, повинні стежити за симптомами, пов'язаними з дисфункцією надниркових залоз, щитовидної залози та ендокринної підшлункової залози. Безсимптомні носії повинні спостерігатися щорічно [5].

Органоспецифічні антитіла, такі як антитіла до 21-гідроксилази для хвороби Аддісона, антитіла проти ДГК 65 для діабету 1 типу, антитіла до рецепторів тиреотропіну, можна аналізувати для встановлення діагнозу. Антитіла до трансглутаминази корисні для діагностики целиакії. Однак наявність аутоантитіл до щитовидної залози, надниркових залоз і острівців не є ознакою недостатності залози.

ПАС-2 можна диференціювати від ПАС-1 через пізній початок клінічних проявів переважно після 20 років, різні моделі поєднання захворювання без кандидозу слизової оболонки та полігенну спадковість проти моногенної.

Затримка в діагностиці може спричинити значну захворюваність і смертність у цих пацієнтів через ризик тяжкого гіпотиреозу, надниркового кризу та діабетичного кетоацидозу.

Важливими лабораторними та інструментальними дослідженнями для діагностики синдрому Шмідта є комплексні аналізи, які допомагають оцінити функцію надниркових залоз, щитовидної залози та виявити аутоімунні порушення, що супроводжують цей стан.

Для оцінки функції надниркових залоз проводяться дослідження рівня кортизолу в крові. Знижений рівень кортизолу може свідчити про наявність хронічного адисонізму, тоді як його підвищення іноді вказує на

недостатність функції кори наднирникових залоз. Ці показники є критично важливими для підтвердження діагнозу і вибору подальшої тактики лікування.

Дослідження щитовидної залози включають визначення рівнів тиреоїдних гормонів (Т3 і Т4) разом із тиреотропним гормоном (ТТГ). Ці аналізи дозволяють оцінити стан щитовидної залози, виявити можливі порушення її функції та підтвердити діагноз аутоімунного тиреоїдиту. У разі підозри на аутоімунні процеси проводять аналіз на антитіла до тиреоїдної залози, зокрема антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, які є маркерами аутоімунного ураження залози.

Для підтвердження аутоімунного характеру порушень наднирникових залоз визначають титри антитіл до адренокортикотропного гормону (АКТГ) та 21-гідроксилази. Якщо є підозра на супутній аутоімунний діабет 1 типу, досліджують антитіла до інсуліну та бета-клітин підшлункової залози. Також важливо оцінити рівень глюкози в крові та глікозильований гемоглобін (HbA1c) для своєчасного виявлення та моніторингу діабету.

Ультразвукове дослідження щитовидної залози є корисним методом для візуалізації її стану. Цей метод допомагає виявити структурні зміни, такі як збільшення розміру залози, наявність вузлів чи інших аномалій, які можуть свідчити про патологічний процес.

Також до важливих діагностичних заходів належить електрокардіограма, яка дозволяє оцінити стан серцевої діяльності. Порушення функції наднирникових залоз, якщо не контролюються належним чином, можуть призводити до серйозних кардіоваскулярних проблем, що робить моніторинг серця обов'язковим.

Комплексний підхід до діагностики, який включає вищезазначені дослідження, дозволяє своєчасно виявити і відкорегувати порушення, що виникають при синдромі Шмідта, та знизити ризики ускладнень.

УЗД щитовидної залози є чудовим неінвазивним інструментом для оцінки захворювань щитовидної залози. Дифузна або мультифокальна

гіпоехогенна картина зазвичай спостерігається при аутоімунних захворюваннях щитовидної залози.

КТ та МРТ наднирникової залози часто нормальні, але іноді спостерігається зменшення об'єму залози, що свідчить про атрофію.

На жаль, не існує надійних методів візуалізації, які б вказували на ендокринні захворювання підшлункової залози.

Таким чином, діагностика полігландулярного синдрому є комплексним процесом, який потребує інтегрованого підходу. Вона базується на детальному аналізі клінічних проявів, лабораторних дослідженнях та інструментальних методах. Одним із ключових аспектів діагностики є виявлення аутоімунних порушень, які лежать в основі розвитку синдрому, зокрема за допомогою визначення аутоантитіл до різних органів і тканин. Важливе значення має оцінка гормонального статусу для визначення функціональної активності уражених ендокринних залоз.

Клінічні особливості полігландулярного синдрому, такі як поєднання симптомів, що вказують на ураження кількох залоз внутрішньої секреції, дають підстави запідозрити цей стан. У процесі діагностики необхідно враховувати генетичну схильність пацієнта, оскільки синдром часто асоціюється з певними генетичними мутаціями. Також слід проводити ретельний диференційний діагноз з іншими патологіями, які можуть мати схожі клінічні прояви.

Діагностика полігландулярного синдрому включає мультидисциплінарний підхід, залучення лікарів-ендокринологів, імунологів, генетиків та інших спеціалістів. Своєчасне виявлення захворювання дозволяє забезпечити адекватне лікування, спрямоване на корекцію ендокринних порушень та попередження ускладнень.

1.6. Інноваційні стратегії лікування та прогнозування полігландулярного синдрому

Лікування ПАС-1 в даний час спрямоване на конкретні захворювання, які виявляються у кожного пацієнта. Загалом, замісна терапія ендокринними гормонами, яких може не вистачати, і навчання пацієнта ознакам і симптомам цього дефіциту є невід'ємною частиною успіху лікування. Освітній аспект має надзвичайно важливе значення, оскільки це дозволяє пацієнту самоконтролювати, сподіваючись уникнути ситуації, яка загрожує життю.

Лікування аутоімунного полігландулярного синдрому 1-го типу базується на замісній гормональній терапії, спрямованій на корекцію недостатності ендокринних залоз, а також на комплексному лікуванні супутніх захворювань, які можуть виникати у ході прогресування цього стану. Адекватний підхід до терапії дозволяє полегшити симптоми, поліпшити якість життя пацієнтів і запобігти ускладненням.

Особливу увагу слід приділяти лікуванню хронічного кандидозу ротової порожнини, оскільки ефективна терапія цього стану знижує ризик розвитку онкологічних уражень у майбутньому. Важливими заходами профілактики є підтримання належної гігієни ротової порожнини та повна відмова від паління, адже ці фактори можуть суттєво впливати на перебіг захворювання. У разі виявлення будь-яких підозрілих змін у ротовій порожнині пацієнту необхідно негайно пройти діагностичне обстеження для виключення серйозних патологій.

Щодо протигрибкової терапії, слід зауважити, що застосування кетоконазолу при лікуванні кандидозу слизових оболонок і шкіри у пацієнтів з ПАС-1 не рекомендується, незважаючи на його ефективність у боротьбі з грибовими інфекціями. Це обмеження зумовлено високим ризиком гепатотоксичності, пов'язаним із використанням препарату. Крім того, кетоконазол може негативно впливати на функцію кори наднирникових залоз, які вже можуть бути ослаблені внаслідок захворювання. Цей ефект пояснюється інгібуючою дією кетоконазолу на цитохром P450, що пригнічує

процеси стероїдогенезу. Таким чином, підбір терапії має бути індивідуальним і максимально безпечним, враховуючи всі ризики та особливості стану пацієнта.

Лікування аутоімунного гіпопаратиреозу передбачає використання активних метаболітів вітаміну D у поєднанні з добавками кальцію. Однак досягнення стабільного терапевтичного ефекту може бути непростим завданням, оскільки цей стан часто супроводжується додатковими ускладненнями, такими як порушення засвоєння поживних речовин (мальабсорбція), діарея або закрепи. Зважаючи на це, важливим аспектом лікування є регулярний моніторинг рівня кальцію (кальцемії) та фосфору (фосфатемії) в крові пацієнта, щоб запобігти розвитку небажаних ускладнень.

У 2015 році Управління з контролю за продуктами та ліками США (FDA) затвердило препарат рекомбінантного паратиреоїдного гормону rhPTH (1-84) для лікування гіпопаратиреозу. Цей лікарський засіб застосовується лише у випадках, коли інші методи корекції рівня кальцію виявляються недостатньо ефективними. Однак препарат має свої особливості й обмеження, зокрема, ризик виникнення остеосаркоми, що зазначено в його офіційній інструкції. Препарат вводять підшкірно раз на добу. Перед першою ін'єкцією рекомендується зменшити дозу активного метаболіту вітаміну D на 50%, а після початку терапії поступово знижувати дози кальцієвих добавок і вітаміну D, відповідно до реакції організму пацієнта.

Лікування недостатності кори наднирникових залоз (хвороби Аддісона) базується на замісній гормональній терапії. Зазвичай призначають гідрокортизон у дозуванні 15–25 мг на добу, який приймається у 2–4 прийоми. У ситуаціях підвищеного стресу (інфекції, травми, операції тощо) дози можуть бути збільшені відповідно до стану пацієнта. Також використовується флудрокортизон у дозуванні 0,05–0,2 мг на добу, який зазвичай приймається вранці для забезпечення нормального водно-сольового балансу.

Важливим аспектом менеджменту пацієнтів із хронічною недостатністю наднирникових залоз є створення умов для їх безпеки в екстрених ситуаціях.

Кожен пацієнт повинен мати при собі спеціальну медичну картку чи браслет із інформацією про свій діагноз. Це допоможе медичному персоналу чи рятувальникам швидко зорієнтуватися та застосувати правильний підхід до надання невідкладної допомоги.

У випадку ПАС-2 ключовим є заміна відповідними гормонами. Ці пацієнти повинні перебувати під наглядом міжпрофесійної групи під керівництвом ендокринолога. Пацієнтів слід спостерігати принаймні кожні 6 місяців з відповідним аналізом крові, щоб уникнути надмірного або недостатнього лікування. Ці пацієнти піддаються ризику наднирникового кризу, гіпоглікемії, діабетичного кетоацидозу, серед іншого. Лікар повинен активно діагностувати ці стани та можливі прояви, які очікуються з часом, без затримки, щоб уникнути ускладнень.

Слід бути обережним при лікуванні пацієнтів тироксином, оскільки це може спровокувати небезпечний для життя аддісонічний криз, якщо у пацієнта є недіагностована наднирникова недостатність. У цих пацієнтів перед лікуванням гіпотиреозу левотироксином слід провести тестування на наднирникову недостатність [11]. Заміна гідрокортизону повинна передувати терапії тироксином приблизно за тиждень.

Членів родини, які мають ризик розвитку ПАС-2, можна визначити шляхом перевірки органоспецифічних антитіл.

Через аутоімунну природу цього захворювання було випробувано кілька імунодепресантів та імуномодуляторів, але жоден із цих препаратів не використовується регулярно через потенційний ризик побічних ефектів.

Діагностика полігландулярного синдрому є комплексним процесом, який потребує інтегрованого підходу. Вона базується на детальному аналізі клінічних проявів, лабораторних дослідженнях та інструментальних методах. Одним із ключових аспектів діагностики є виявлення аутоімунних порушень, які лежать в основі розвитку синдрому, зокрема за допомогою визначення аутоантитіл до різних органів і тканин. Важливе значення має оцінка

гормонального статусу для визначення функціональної активності уражених ендокринних залоз.

Лікування полігландулярного синдрому є складним і багатоаспектним процесом, який вимагає індивідуального підходу до кожного пацієнта. Основним принципом терапії є замісна гормональна терапія для корекції недостатності уражених ендокринних залоз. Це дозволяє стабілізувати гормональний баланс та забезпечити належне функціонування організму. Успішне лікування залежить від своєчасного виявлення та корекції супутніх патологій, таких як хронічний кандидоз чи інші ускладнення.

Ефективна терапія супутніх станів, зокрема кандидозу, є важливою не лише для покращення якості життя пацієнта, але й для зниження ризику розвитку онкологічних ускладнень у майбутньому. Особливу увагу слід приділяти профілактичним заходам, дотриманню гігієни, відмові від шкідливих звичок та ранньому виявленню будь-яких патологічних змін.

Підбір лікарських засобів має бути обережним і враховувати можливі побічні ефекти, які можуть впливати на перебіг синдрому. Наприклад, деякі препарати, хоч і ефективні, можуть спричиняти додаткові ускладнення, такі як токсичний вплив на печінку чи погіршення стану наднирникових залоз. Лікування має здійснюватися під постійним контролем лікаря з обов'язковим моніторингом клінічних показників і лабораторних даних. Інтегрований підхід до терапії, спрямований на корекцію ендокринних розладів і попередження ускладнень, є ключовим для досягнення довготривалої ремісії та покращення якості життя пацієнтів із полігландулярним синдромом.

РОЗДІЛ II

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось у стаціонарному ендокринологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня». У дослідженні взяли участь 4 пацієнти віком від 41 до 57 років, серед яких було троє чоловіків і одна жінка. У всіх пацієнтів діагностували полігландулярний синдром із залученням кількох ендокринних залоз, включаючи аутоімунний тиреоїдит, ЦД 2-го типу, гіпогонадізм, гіпотиреоз, метаболічну кардіоміопатію, ішемічну хворобу серця, жирову дистрофію печінки. У всіх пацієнтів спостерігається важка форма захворювання тривалістю від 13 років до 41 року. Троє пацієнтів почали хворіти в середньому віці, один пацієнт – з дитинства. Критеріями включення були наявність клінічних та лабораторних ознак ураження ендокринних залоз, підтверджених інструментальними методами, а також згода на участь у дослідженні.

Клінічне обстеження включало детальний збір анамнезу, оцінку фізичного стану пацієнтів (зокрема антропометричних показників та артеріального тиску). Були проведені додаткові консультації суміжних спеціалістів: гастроентеролога, офтальмолога, кардіоревматолога, невролога, ангіохірурга, ортопеда-травматолога, нефролога.

Лабораторні дослідження включали визначення рівня гормонів (тиреотропного гормону, трийодтироніну, тироксину, кортизолу, адренокортикотропного гормону), рівня глюкози в крові, антитіл до тиреоїдної пероксидази та глутаматдекарбоксилази, а також загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, оцінку кальцій-фосфорного обміну. Інструментальні методи передбачали проведення ультразвукового дослідження щитоподібної залози, УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерної томографії наднирникових залоз, рентгенографії та денситометрії для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини.

У терапії використовували замісну гормональну терапію, що включала призначення наступних препаратів: гідрокортизон, левотироксин, картілефф,

клівас, огранія, аскорбінова кислота, ціанокобаламін, тівортін, метформін, преднізолон, омепразол, мілірін, ірбетан, габагама, L-тироксин. Корекцію кальцій-фосфорного обміну здійснювали шляхом призначення препаратів кальцію та вітаміну D. Для моніторингу ефективності лікування проводився регулярний контроль рівня гормонів та електролітів у крові, а також оцінка толерантності до глюкози.

Усім пацієнтам рекомендовано дотримання призначеної замісної гормональної терапії та корекційної терапії, а також дотримання низькокалорійної дієти.

РОЗДІЛ III

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ УЗАГАЛЬНЕННЯ

Клінічний випадок 1

Пацієнт: чоловік, 47 років

Скарги: поступив до ендокринологічного відділення зі скаргами на прогресуючу загальну слабкість, швидку втомлюваність, м'язову слабкість, біль і набряки нижніх кінцівок, зниження апетиту та значну втрату маси тіла. Також спостерігалися сухість шкіри, гіперпігментація та ознаки гіпотонії.

Анамнез захворювання: з 2011 року страждає на хронічні ендокринні захворювання, отримує замісну гормональну терапію, однак її переносимість викликає труднощі.

Об'єктивний стан: загальне посилення патологічних змін.

- Антропометричні дані: зріст 185 см, маса тіла 91 кг, ІМТ 29,2 кг/м².
- М'язовий тонус: знижений.
- Набряки: нижніх кінцівок.
- Вегетативні порушення: суттєві.
- Артеріальний тиск: 145/90 мм рт. ст. (легка артеріальна гіпертензія).
- Кардіоваскулярні зміни: ймовірно, пов'язані з ендокринною патологією (наднирникова недостатність, синусова тахікардія).

Лабораторні дослідження:

- Метаболічні порушення: гіперпігментація, гіперліпідемія, зміни функції печінки.
- Біохімія: підвищення рівнів білірубіну та печінкових ферментів.
- Загальний аналіз крові: анемія середнього ступеня, нейтрофілія, зсув лейкоцитарної формули.
- Гормональні зміни: дисбаланс тиреоїдних гормонів, низький рівень кортизолу.

Інструментальні дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини та нирок: жирове переродження печінки, гепатомегалія.

- Рентгенографія кісток:
 - Ерозивні ураження кісток лівої стопи.
 - Дегенеративні зміни замикальних пластинок.
 - Ознаки хронічного остеоартриту.

Діагноз: Первинна наднирникова недостатність, асоційована з аутоімунним полігландулярним синдромом 2 типу.

Ускладнення:

- Кардіоміопатія: знижена толерантність до фізичних навантажень, синусова тахікардія, порушення гемодинаміки.
- Метаболічні порушення: гепатомегалія, хронічний гепатоз, зниження синтетичної функції печінки, ризик цирозу.
- Опорно-руховий апарат: ерозивні зміни суглобів лівої стопи, остеоартрит, вальгусна деформація, ризик контрактур.
- Остеопенія: зменшення щільності кісткової тканини, ризик патологічних переломів.

Рекомендована низькокалорійна дієта була розроблена для пацієнта з урахуванням ендокринних порушень та наявних метаболічних змін. Дієта передбачала зниження добової калорійності до 1500–1800 ккал із суворим балансом макронутрієнтів. Основний акцент зроблено на вживанні продуктів із низьким вмістом жирів, помірним рівнем білків (1,0–1,2 г на кілограм маси тіла) та обмеженою кількістю простих вуглеводів. Раціон включав нежирні види білкового м'яса, такі як куряча грудка, індичка та нежирна риба. Серед вуглеводів перевага надавалась складним джерелам, таким як цільнозернові продукти, овочі з низьким глікемічним індексом та бобові культури. Забезпечувалось включення рослинних жирів (оливкова олія, авокадо, горіхи) у кількості до 20–25% від загальної калорійності. Важливим аспектом було вживання великої кількості клітковини для підтримки роботи шлунково-кишкового тракту. Заборонялися смажені страви, напівфабрикати, солодощі, газовані напої та алкоголь. Для оптимального водного балансу рекомендовано вживати не менше 2 літрів води на добу. Дієта також включала розподіл

прийомів їжі на 4–5 невеликих порцій для підтримки рівня глюкози в крові та зменшення навантаження на ендокринну систему.

Призначена терапія базувалася на використанні таких препаратів. Гідрокортизон у дозі 30 мг на добу, розподілений на три прийоми: 10 мг вранці, 10 мг у обід та 10 мг ввечері. Преднізолон у дозуванні 5 мг на добу використовувався у вечірній дозі для підтримки функції наднирників. Враховуючи ризики остеопенії, додатково призначено кальцій-Д3 Нікомед по 1 таблетці двічі на добу та альфакальцидол у дозуванні 0,5 мкг на добу. Для покращення печінкової функції було рекомендовано есенціале форте Н по 2 капсули тричі на добу. Також включено клопідогрель у дозі 75 мг раз на добу для профілактики тромбоутворення та ліпідознижуючу терапію розувастатином по 20 мг на добу ввечері. Лікування також включало контроль метаболічних показників, постійний моніторинг стану серцево-судинної системи та реабілітаційні заходи з відновлення функції уражених суглобів. Подальше лікування потребує міждисциплінарного підходу, включаючи регулярний нагляд ендокринолога, ревматолога, кардіолога та гастроентеролога.

Таким чином, перебіг захворювання характеризується поступовим прогресуванням поліорганної дисфункції з переважним ураженням ендокринної, опорно-рухової та метаболічної систем. Успішне лікування вимагає довгострокової підтримки та постійної корекції терапії.

Клінічний випадок 2

Пацієнт: чоловік, 52 роки.

Скарги: загальна слабкість, погіршення зору, сухість у роті, періодичні головні болі, швидка втомлюваність, гіперпігментація шкіри, набір ваги.

Анамнез: симптоми з'явилися у 2002 році. Постійно приймає замісну терапію L-тироксином 150 мкг/добу, а також кортикостероїди (Кортинеф, Преднізолон).

Об'єктивний стан:

- Зріст: 180 см.

- Маса тіла: 125 кг.
- ІМТ: 38,5 кг/м² (ожиріння II ступеня).
- Шкіра тьмяна, з ділянками гіперпигментації.
- Артеріальний тиск: 160/80 мм рт. ст.
- Пульс: 64 уд./хв.
- Виявлено набряковий синдром нижніх кінцівок, слабкість м'язів, порушення чутливості.

Лабораторні дослідження:

- Глюкоза: 5,39 ммоль/л (верхня межа норми), однак в інших аналізах виявлена хронічна гіперглікемія.
- Глікований гемоглобін: 9,0% (декомпенсація цукрового діабету).
- Білірубін загальний: 16,2 мкмоль/л.
- Прямий білірубін: 4,03 мкмоль/л (можливі застійні явища в печінці).
- АЛАТ/АсАТ: 24,1/23,2 од/л.
- Креатинін: 62,8 мкмоль/л (початкові ознаки порушення ниркової функції).
- Загальний холестерин: 4,57 ммоль/л (ймовірний ефект медикаментозної терапії).
- Гемоглобін: 144 г/л.
- Гематокрит: 41,5%.
- Лейкоцитоз: $10,9 \times 10^9$ /л із зсувом у бік нейтрофілів (78,1%) та зниженням лімфоцитів (13,0%) (можливе хронічне запалення).
- Тромбоцити: 253×10^{12} /л (в межах норми).

Гормональні дослідження:

- ТТГ: 2,41 мкМО/л (норма, адекватна замісна терапія L-тироксина).
- Кортизол: 10,0 нмоль/л (низький, підтверджує недостатність кори наднирників).

Аналіз сечі:

- Прозора, без білка.

- Поодинокі епітеліальні клітини (2–4 у полі зору) (можливе подразнення сечовивідних шляхів).
- Проба на мікроальбумінурію не проводилась, але рекомендована для оцінки діабетичної нефропатії.

Рівень кальцію: 2,41 ммоль/л (в межах норми, важливо для контролю остеопенії та остеопорозу).

Рекомендована дієта є низькокалорійною (1600–1800 ккал на добу) із суворим обмеженням простих вуглеводів та насичених жирів. Раціон включає високий вміст клітковини (овочі, злаки, бобові), нежирні білки (курятина, риба, нежирний сир) та корисні жири (оливкова олія, авокадо, горіхи). Вживання солі обмежується до 5 г на добу. Заборонено споживання смажених страв, цукровмісних напоїв та алкоголю. Для забезпечення стабільності рівня глюкози рекомендовано дробне харчування (5–6 прийомів їжі на добу). Рекомендується вживати не менше 2 літрів води на день. У разі потреби дозволяється додавання біологічно активних добавок, таких як омега-3 або комплексні вітаміни, для підтримки загального стану.

Призначена терапія включала L-тироксин 150 мкг щоденно вранці, Преднізолон 10 мг на добу в один прийом, Кортинеф 0,1 мг двічі на тиждень. Метформін у дозуванні 1000 мг двічі на добу був доданий для контролю рівня глюкози, а також Аторвастатин 20 мг на добу для корекції гіперліпідемії. Для підтримки печінкової функції призначено Есенціале форте Н (по 2 капсули тричі на добу). Рекомендується підтримуюча терапія аспірином у низькій дозі для профілактики тромбоутворення. Також рекомендовано контроль артеріального тиску за допомогою інгібіторів АПФ та використання антигіпертензивних препаратів за потреби.

Таким чином, перебіг захворювання ускладнений поліорганными змінами, зумовленими порушенням ендокринної та метаболічної систем. Для успішного лікування необхідний міждисциплінарний підхід із постійним моніторингом стану пацієнта та корекцією терапії.

Клінічний випадок 3

Пацієнт: чоловік, 41 рік.

Скарги: загальна слабкість, виражена полідипсія (споживання 10–12 літрів рідини на добу), поліурія, періодичний головний біль, сухість у роті, епізодичні порушення пам'яті, знижена працездатність, часта втомлюваність, збільшення маси тіла.

Анамнез захворювання:

Страждає на неЦД протягом тривалого часу, отримує замісну терапію Мінірином (0,2 мг тричі на добу). Відзначає періодичні загострення захворювання, що проявляються порушенням контролю споживання рідини та частим сечовипусканням. Можливі порушення водно-сольового балансу.

Об'єктивне обстеження:

- Зріст: 180 см
- Маса тіла: 120 кг (ІМТ – 37 кг/м², ожиріння І ступеня)
- Шкіра: суха, гіперкератоз у ділянках ліктів і колін
- Слизові оболонки: пересушені
- АТ: 140/90 мм рт. ст.
- Загальний стан: задовільний, однак наявність поліурії та метаболічних порушень потребує корекції терапії

Лабораторні дослідження:

- ЗАК: гемоглобін – 128 г/л, тромбоцити – 190×10^9 /л (тенденція до зниження)
- Біохімія:
 - АлАТ – 34,9 од/л
 - АсАТ – 24,8 од/л (ознаки жирового гепатозу)
 - Креатинін – 75,2 мкмоль/л
 - Сечовина – 6,25 ммоль/л (можливі початкові порушення функції нирок)
- Глікований гемоглобін: 5,4% (достатній контроль глікемії, але необхідний подальший моніторинг)

- Аналіз сечі:
 - Низька питома вага (1,005) – підтверджує поліурію та неЦД
 - Поодинокі еритроцити, білок відсутній

Інструментальні дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини: ознаки жирового гепатозу, підвищена ехогенність печінки
- УЗД підшлункової залози: дифузні зміни, характерні для хронічного панкреатиту
- УЗД простати: помірне збільшення (43 см³) без кальцинатів
- Доплерографія судин нижніх кінцівок: значущих порушень кровотоку не виявлено, периферична ангіопатія відсутня

Дієта передбачає зниження калорійності до 1700–1800 ккал на добу з акцентом на продукти, багаті на клітковину, такі як овочі, бобові, цільнозернові продукти. Раціон збагачено нежирними білками (курятина, риба) та корисними жирами (оливкова олія, горіхи). Заборонено вживання смажених страв, солодоців, солодких напоїв та алкоголю. Дробне харчування з 5–6 прийомами їжі дозволяє стабілізувати рівень глюкози в крові. Рекомендується вживання щонайменше 2 літрів води щоденно.

Пацієнту рекомендовано подальшу замісну терапію Мінірин у дозі 0,2 мг тричі на добу для контролю водно-сольового балансу. З метою корекції глікемічного профілю призначено Метформін XR 1000 мг ввечері перед їжею. Для підтримки функції печінки було призначено Есенціале форте Н по 2 капсули тричі на добу. Омнадрен 1 мл внутрішньом'язово раз на місяць рекомендовано для нормалізації гормонального фону. Для контролю артеріального тиску та зниження ризику серцево-судинних ускладнень призначено Ірбесартан 150 мг щоденно вранці.

Даний клінічний випадок характеризується поєднанням ендокринних та метаболічних порушень, зокрема нецукрового діабету, ожиріння першого ступеня та жирового гепатозу. Призначена комплексна терапія має на меті покращити якість життя пацієнта, стабілізувати його метаболічний стан та

знизити ризик ускладнень. Регулярний моніторинг та корекція лікування є ключовими для досягнення довгострокової ремісії.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка: жінка, 57 років.

Скарги: виражена слабкість, сонливість, зниження пам'яті та працездатності, загальна млявість, періодичні головні болі, дискомфорт в епігастральній ділянці, хронічний біль у спині та нижніх кінцівках.

Анамнез захворювання:

Тривала ендокринна патологія: первинна недостатність кори наднирників і хронічний гіпотиреоз, що потребують постійної замісної терапії. Вродовж останніх місяців спостерігалось погіршення стану, що стало причиною госпіталізації. Характерним є поєднання ендокринних розладів, хронічного стресу, низького рівня кортизолу та дефіциту гормонів щитоподібної залози, що сприяло розвитку тривожності та загального нездужання.

Об'єктивне обстеження:

- Шкіра: бліда, суха, зі зниженим тургором, гіперкератоз у ділянках ліктів і колін (ознаки дефіциту гормонів наднирників і щитоподібної залози).
- Слизові оболонки: сухі (можливий електролітний дисбаланс).
- Гепатомегалія: може бути наслідком жирового гепатозу.
- Опорно-руховий апарат: хронічний біль у спині та ногах, що обмежує рухову активність (підтверджені дегенеративно-дистрофічні зміни у попереково-крижовому відділі хребта).
- Серцево-судинна система: ознаки діабетичної макроангіопатії, що спричиняє порушення кровообігу в нижніх кінцівках.

Лабораторні дослідження:

- Рівень глюкози: 4,17 ммоль/л (у межах норми, але потребує контролю на фоні гіпотиреозу та недостатності кори наднирників).
- Печінкові проби:
 - Білірубін загальний – 11,68 мкмоль/л, прямий – 3,12 мкмоль/л.

- АлАТ – 37,0 од/л, АсАТ – 28,0 од/л (помірні порушення функції печінки).
- ЗАК: лейкоцитоз ($9,6 \times 10^9/\text{л}$) із нейтрофільним зсувом (можливе хронічне запалення).
- Глікований гемоглобін: 5,4% (задовільний контроль глікемії).

Інструментальні дослідження:

- УЗД органів черевної порожнини: ознаки гепатомегалії та жирового гепатозу, дифузні зміни у підшлунковій залозі (хронічний панкреатит).
- МРТ хребта: стеноз хребтового каналу на рівні L4-L5 (пояснює хронічний біль у попереку та обмеження рухової активності).
- Ехокардіографія: гіпертрофія лівого шлуночка, початкові ознаки діастолічної дисфункції (типові для хронічного ендокринного дисбалансу).

Дієта базувалася на обмеженні калорійності до 1500–1700 ккал на добу з акцентом на продукти з низьким вмістом жирів і простих вуглеводів. Рекомендовано включати в раціон нежирні білки (риба, курятина, яйця, нежирний сир), овочі та цільнозернові продукти. Особливий акцент зроблено на адекватному споживанні води (до 2 літрів на добу) та обмеженні солі до 5 г. Харчування повинно бути дробним, 5-6 прийомів на день, для стабілізації рівня глюкози та зменшення навантаження на шлунково-кишковий тракт.

Пацієнтці призначено Преднізолон 5 мг двічі на добу для компенсації наднирникової недостатності, а також Еутирокс у дозі 75 мкг щоранку натще для корекції гіпотиреозу. Для підтримки функції печінки рекомендовано Есенціале форте Н (по 2 капсули тричі на добу), а для зниження рівня холестерину та попередження атеросклерозу – Аторвастатин 20 мг на добу. Додатково було призначено Омега-3 для поліпшення ліпідного профілю та інгібітори протонної помпи (Рабепразол) для зменшення гастроентерологічних симптомів.

Клінічний випадок демонструє складний перебіг ендокринної патології у жінки з поліорганною дисфункцією. Особливості клінічних проявів у жінок,

включаючи більш виражені ознаки хронічної втоми, чутливість до гормональних змін і гастроентерологічні порушення, вимагають ретельного підходу до лікування. Комплексна терапія спрямована на компенсацію гормональних дефіцитів, поліпшення метаболічного стану та зменшення ризику ускладнень.

На основі аналізу клінічних проявів, супутніх захворювань та ускладнень у чотирьох представлених випадках пацієнтів із полігландулярним синдромом (ПГС) були проведені статистичні розрахунки та систематизація отриманих даних.

Таблиця 1

Загальні характеристики пацієнтів характеристика пацієнтів з автоімунним полігландулярним синдромом 2 типу, включених у дослідження

Параметри	Пацієнт 1	Пацієнт 2	Пацієнт 3	Пацієнт 4	Середнє значення
Вік	47 років	41 рік	57 років	57 років	50,5 року
Стать	Чоловік	Чоловік	Чоловік	Жінка	-
ІМТ	29,2 г/м ²	37 кг/м ²	38,5 г/м ²	27,8 г/м ²	33,13 кг/м ²
Госпіталізація, днів	9	6	10	10	8,75

На підставі цих даних, середній вік пацієнтів становить 50,5 року, а індекс маси тіла (ІМТ) вказує на те, що всі пацієнти мають ожиріння або передожиріння. Це може свідчити про високу частоту метаболічних порушень серед пацієнтів із ПГС (*табл.1*).

Найчастішими симптомами серед пацієнтів були загальна слабкість, сухість шкіри та втомлюваність. Сонливість і порушення пам'яті зустрічалися у 75% випадків, тоді як поліурія та полідипсія були характерними для 50% пацієнтів (*табл.2*).

Таблиця 2

Основні клінічні симптоми та синдромальні комплекси у пацієнтів з аутоімунним полігландулярним синдромом 2 типу, включених у дослідження

Прояв	Частота (кількість пацієнтів)
Слабкість, втомлюваність	4
Сонливість	3
Порушення пам'яті	3
Поліурія	2
Полідипсія	2
Болі в попереку	2
Сухість шкіри	4
Печія	2
Дискомфорт в епігастрії	3

Таблиця 3

Аналіз супутньої патології у вибірці пацієнтів з аутоімунним полігландулярним синдромом 2 типу

Супутнє захворювання	Частота (кількість пацієнтів)
Ожиріння	4
Жировий гепатоз	3
Артеріальна гіпертензія	3
Хронічний панкреатит	2
Дегенеративно-дистрофічні зміни хребта	2
Діабетична макроангіопатія	1
Гастродуоденіт	1

Ожиріння було виявлено у всіх пацієнтів (100%), тоді як жировий гепатоз і артеріальна гіпертензія зустрічалися у 75% випадків. Половина пацієнтів мала хронічний панкреатит і проблеми з хребтом (табл.3).

Таблиця 4

Ускладнення аутоімунного полігландулярного синдрому 2 типу у досліджуваних пацієнтів

Ускладнення	Частота (кількість пацієнтів)
Поліорганна дисфункція	4
Гіпертрофія лівого шлуночка	2
Хронічний біль	2
Діастолічна дисфункція серця	1
Хронічна ангіопатія	1

Усі пацієнти мали поліорганну дисфункцію, що підкреслює системний характер ПГС. Кардіологічні ускладнення, такі як гіпертрофія лівого шлуночка та діастолічна дисфункція, зустрічалися у 50% і 25% пацієнтів відповідно (табл.4).

Таблиця 5

Тяжкість клінічного перебігу аутоімунного полігландулярного синдрому 2 типу у обстежених пацієнтів

Тяжкість стану	Частота (кількість пацієнтів)
Легка	0
Помірна	2
Важка	2

Половина пацієнтів мала важкий перебіг захворювання з множинними ускладненнями, що потребувало інтенсивної корекції терапії (табл.5).

Аналіз клінічних проявів і супутніх захворювань у пацієнтів із ПАС показує, що захворювання має виражений поліорганний характер із частим приєднанням метаболічних і кардіоваскулярних ускладнень. Найпоширенішими супутніми станами є ожиріння, жировий гепатоз і артеріальна гіпертензія, які значно ускладнюють лікування. Половина пацієнтів демонструє важкий перебіг хвороби, що потребує мультидисциплінарного підходу (табл.6).

Таблиця 6

Вплив супутніх захворювань на перебіг ПАС

Фактор	Вплив на ПАС
Ожиріння	Посилює метаболічний дисбаланс, ускладнює терапію
Жировий гепатоз	Знижує ефективність гормональної терапії
Хронічний панкреатит	Ускладнює всмоктування замісних гормонів
Артеріальна гіпертензія	Підвищує ризик серцево-судинних ускладнень
Дегенеративні зміни хребта	Обмежують рухливість, посилюють біль

Лікування кожного пацієнта включає базову терапію для компенсації гормональних дисбалансів, а також специфічні заходи, спрямовані на корекцію супутніх захворювань і ускладнень. Розглянемо загальні та відмінні риси терапевтичних підходів (табл. 7).

Загальні риси лікування:

1. Замісна гормональна терапія:

- У всіх пацієнтів були призначені замісні гормональні препарати для компенсації недостатності кори наднирників і/або гіпотиреозу. Це включало Преднізолон (5–10 мг/добу) та Еутирокс/L-тироксин (دوزи варіювали від 75 до 150 мкг/добу залежно від рівня тиреотропного гормону, ТТГ).
- Ці препарати є ключовими для компенсації полігландулярного синдрому, адже основна проблема у пацієнтів – це недостатність гормонів.

2. Метформін:

- У трьох пацієнтів (пацієнти 1, 2 та 4) був призначений Метформін у дозах 1000 мг (один або два прийоми на добу) для зниження інсулінорезистентності та ризику розвитку діабету 2 типу.
- Метформін був обґрунтований ожирінням і супутнім порушенням метаболізму глюкози.

3. Ліпідознижуюча терапія:

- У трьох пацієнтів (1, 3 і 4) призначався Аторвастатин (20 мг/добу) для зниження рівня холестерину, що є стандартним підходом при жировому гепатозі та підвищеному рівні холестерину.
- Це відповідає наявності у пацієнтів гіперліпідемії та високого ризику кардіоваскулярних ускладнень.

4. Гепатопротектори:

- У всіх пацієнтів використовували Есенціале форте Н (2 капсули тричі на добу) для покращення функції печінки, що обґрунтовано наявністю жирового гепатозу в більшості випадків.

5. Інгібітори протонної помпи:

- У трьох пацієнтів (2, 3 і 4) використовувався Рабепразол або інший інгібітор протонної помпи для зниження гастроентерологічних симптомів, таких як печія та гастродуоденіт.

Відмінності в лікуванні:

1. Пацієнт 1 (чоловік, 47 років):

- Основний акцент зроблено на лікуванні остеопенії: призначено Кальцій-Д3 Нікомед та Альфакальцидол для профілактики патологічних переломів.
- Лікування серцево-судинних ускладнень включало Клопідогрель для профілактики тромбозу.
- Особливістю є більш виражена підтримка опорно-рухового апарату через ризики остеопорозу.

2. Пацієнт 2 (чоловік, 41 рік):

- Призначено Мінірин (0,2 мг тричі на добу) для компенсації нецукрового діабету. Цей препарат є унікальним для цього пацієнта через специфіку основного захворювання.
- Призначено Омнадрен (1 мл раз на місяць) для нормалізації рівня тестостерону.

- Основна відмінність полягає у лікуванні гормонального дефіциту, характерного для чоловічої статі.

3. Пацієнт 3 (чоловік, 57 років):

- У терапії переважали препарати для корекції серцево-судинних ускладнень: Ірбесартан для лікування артеріальної гіпертензії та зменшення ризику серцевих ускладнень.
- З огляду на наявність хронічного болю в попереку, лікування доповнене нестероїдними протизапальними засобами та фізіотерапією.
- Відмінність полягає у більшому акценті на кардіопротекції.

4. Пацієнт 4 (жінка, 57 років):

- Використано Омега-3 для поліпшення ліпідного профілю, що відповідає наявності гіперліпідемії.
- Застосування інгібіторів протонної помпи для зменшення гастроентерологічних симптомів, таких як печія.
- Лікування жирового гепатозу доповнено більшою увагою до дієтичних рекомендацій і підвищення активності пацієнтки.

Пояснення відмінностей у лікуванні:

1. Гормональна недостатність:

- У пацієнтів із різними формами полігландулярного синдрому були індивідуальні дефіцити гормонів (наднирників, щитоподібної залози, статевих залоз), що визначало специфіку терапії. Наприклад, пацієнту 2 було призначено Мінірин через неЦД, тоді як інші пацієнти не потребували такого лікування.

2. Супутні захворювання:

- У пацієнтів 3 і 4 переважали кардіологічні ускладнення (гіпертонія, гіпертрофія лівого шлуночка), тому терапія включала Ірбесартан і статини. Пацієнт 1, у якого були виражені остеопенія та порушення кальцієвого обміну, потребував корекції цього аспекту.

3. Гастроентерологічні симптоми:

- Призначення інгібіторів протонної помпи (Рабепразол) і гепатопротекторів (Есенціале) залежало від вираженості гастроентерологічних скарг, таких як печія, жировий гепатоз чи гастродуоденіт.

4. Статева специфіка:

- Пацієнту 2 було призначено Омнадрен для корекції рівня тестостерону, що є необхідним при дефіциті статевих гормонів у чоловіків. У жінки акцент робився на кардіопротекції та корекції ожиріння.

Таблиця 7

Аналіз та порівняння застосованих схем лікування у пацієнтів

З ПАС-2

Компонент терапії	Пацієнт 1	Пацієнт 2	Пацієнт 3	Пацієнт 4
Гормональна терапія	✓	✓	✓	✓
Метформін	✓	✓	✗	✓
Аторвастатин	✓	✗	✓	✓
Есенціале форте Н	✓	✓	✓	✓
Інгібітори протонної помпи	✗	✓	✓	✓
Кальцій-Д3 Нікомед	✓	✗	✗	✗
Мінірин	✗	✓	✗	✗
Омнадрен	✗	✓	✗	✗
Ірбесартан	✗	✗	✓	✓

Полігландулярний синдром є складним аутоімунним станом, що характеризується одночасним ураженням кількох ендокринних залоз. Лікування цього захворювання базується на замісній гормональній терапії, яка

залишається центральним елементом терапії, а також на корекції супутніх патологій і ускладнень. Порівняння офіційних протоколів лікування та клінічних випадків дозволяє виявити як спільні риси, так і відмінності в підходах, обумовлені індивідуальними потребами пацієнтів.

Згідно з офіційними рекомендаціями, базовою терапією для ПАС є замісна гормональна терапія. Гідрокортизон використовується в дозах 15–30 мг/добу в кілька прийомів для компенсації недостатності кори наднирників, а флудрокортизон (0,05–0,2 мг/добу) призначається для корекції мінералокортикоїдної недостатності. У клінічних випадках переважно застосовувався преднізолон у дозах 5–10 мг/добу, що забезпечує триваліший період дії та зручність дозування. Використання флудрокортизону у клінічних випадках не спостерігалось, ймовірно, через відсутність значних порушень електролітного балансу. L-тироксин призначався у дозах 75–150 мкг/добу залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ), що відповідає офіційним рекомендаціям. Ці препарати застосовувалися довічно, оскільки вони забезпечують базову компенсацію гормонального дефіциту.

Додаткові препарати використовувалися для лікування супутніх станів. Метформін у дозах 1000 мг/добу призначався трьом пацієнтам для покращення чутливості до інсуліну та контролю рівня глюкози. Аторвастатин (20 мг/добу) застосовувався у трьох випадках для зниження холестерину та профілактики серцево-судинних ускладнень, що не входить до базових рекомендацій, але необхідно для пацієнтів із гіперліпідемією. Інгібітори протонної помпи, зокрема рабепразол (20 мг/добу), використовувалися у трьох випадках для лікування гастроентерологічних ускладнень, таких як гастрит і печія. Гепатопротектори, такі як Есенціале форте Н (2 капсули тричі на добу), призначалися всім пацієнтам з метою корекції жирового гепатозу.

Унікальні аспекти терапії включали застосування мінірину (0,2 мг тричі на добу) у пацієнта з нецукровим діабетом, а також омнадрену (1 мл раз на місяць) для корекції дефіциту тестостерону в чоловіка. Ці препарати не

згадуються в офіційних протоколах, але використовувалися в клінічних випадках через специфіку основних і супутніх захворювань.

Лікування жінок із ПАС мало свої особливості. У них акцент робився на профілактиці остеопорозу за допомогою кальцію (1000–1200 мг/добу) і вітаміну D (800–2000 МО/добу), що враховувало підвищений ризик втрати кісткової маси при тривалій терапії глюкокортикостероїдами. Аторвастатин призначався для корекції ліпідного профілю, оскільки у жінок спостерігалися гіперліпідемія та підвищений ризик кардіоваскулярних ускладнень. У лікуванні також акцентувалася увага на корекції гастроентерологічних симптомів, які частіше зустрічалися у жінок. Особливу увагу приділяли контролю гормонального статусу під час перименопаузи, коли метаболізм гормонів змінюється, що потребує частішої корекції дозування L-тироксину.

Офіційні протоколи акцентують увагу на замісній терапії та корекції гострих проявів основного захворювання, тоді як у клінічних випадках використовувався більш широкий підхід, включаючи лікування супутніх станів. Цей підхід демонструє важливість індивідуалізації терапії, спрямованої не лише на компенсацію гормональних порушень, але й на покращення якості життя пацієнтів шляхом корекції метаболічних порушень, гастроентерологічних ускладнень та серцево-судинних ризиків. Лікування полігландулярного синдрому потребує мультидисциплінарного підходу з урахуванням статі, віку, супутніх патологій та індивідуальних особливостей пацієнта.

Стандартизовані протоколи лікування ПАС у Європі та США базуються на загальних принципах замісної терапії та корекції супутніх аутоімунних проявів, але враховують різні клінічні особливості захворювання. У Європі підходи до лікування спрямовані на компенсацію недостатності уражених ендокринних залоз, зокрема наднирникових, щитоподібної залози та паращитоподібних залоз [11]. Лікування недостатності кори наднирникових залоз (хвороби Аддісона) передбачає застосування гідрокортизону у дозах 15–25 мг на добу, розподілених на два або три прийоми, з більшою дозою вранці,

що відповідає циркадним ритмам. У випадках мінералокортикоїдної недостатності додається флудрокортизон у дозі 0,05–0,2 мг на добу для підтримання електролітного балансу.

Для лікування гіпотиреозу використовують левотироксин (L-T4), дози якого підбирають індивідуально залежно від рівня тиреотропного гормону (ТТГ). Важливим є правильний порядок призначення препаратів у разі поєднання гіпотиреозу з наднирниковою недостатністю. Лікування починають з гідрокортизону для компенсації наднирникової недостатності, а вже потім додають левотироксин. Це запобігає ризику маніфестації гострого гіпокортицизму через підвищення метаболічного навантаження. Гіпопаратиреоз лікується за допомогою активних метаболітів вітаміну D, таких як кальцитріол, у поєднанні з добавками кальцію. У випадках, коли стандартна терапія не є ефективною, може бути розглянуто застосування рекомбінантного паратиреоїдного гормону (rhPTH 1-84). Його використання обмежене через високі витрати та потенційні ризики, але він забезпечує більш фізіологічну компенсацію паратиреоїдної недостатності.

У Сполучених Штатах підходи до лікування ПАС є подібними, але існує більший акцент на використанні нових методів терапії. Зокрема, FDA у 2015 році схвалило застосування rhPTH (1-84) для лікування гіпопаратиреозу, що є значущим кроком у терапії цього синдрому. Як і в Європі, терапія гідрокортизоном та левотироксином є основними складовими для корекції надниркової недостатності та гіпотиреозу [13]. Також у США велика увага приділяється моніторингу супутніх аутоімунних станів, таких як вітиліго, діабет 1 типу, або целиакія, та їх корекції. Крім того, особлива увага приділяється профілактиці остеопорозу, що досягається призначенням вітаміну D і кальцію.

Загалом лікування ПАС у Європі та США базується на індивідуальному підході, з акцентом на замісній терапії для компенсації гормонального дефіциту та контролі супутніх аутоімунних захворювань. Обидві системи рекомендують регулярний моніторинг рівнів гормонів, електролітів та

загального метаболічного стану пацієнта. Важливим залишається своєчасна корекція терапії залежно від динаміки захворювання (табл.8). Відмінності між підходами у США та Європі в основному зводяться до використання нових методів лікування, таких як rhPTH у США, та варіацій у фармакологічних препаратах, обумовлених доступністю ліків і медичними традиціями. Обидва регіони визнають, що ПАС потребує мультидисциплінарного підходу з участю ендокринологів, гастроентерологів, кардіологів та інших спеціалістів.

Таблиця 8

Порівняння офіційного лікування та наведеного лікування у клінічних випадках

Компонент лікування	Офіційні рекомендації	Наведені клінічні випадки	Порівняння та коментарі
Гідрокортизон/ Преднізолон	Гідрокортизон 15–30 мг/добу, розподілений на 2–3 прийоми. Флудрокортизон 0,05–0,2 мг/добу для мінералокортикоїдної недостатності.	Преднізолон 5–10 мг/добу. Флудрокортизон не застосовувався.	Замість гідрокортизону використано преднізолон через зручність дозування. Флудрокортизон не призначався через відсутність гіпонатріємії.
L-тироксин (левотироксин)	75–150 мкг/добу з підбором дози залежно від рівня ТТГ.	75–150 мкг/добу, доза підібрана індивідуально залежно від рівня ТТГ.	Повна відповідність офіційним рекомендаціям.

Метформін	Не входить до базових протоколів лікування ПАС.	1000 мг/добу в 1–2 прийоми.	Використовувався для корекції інсулінорезистентності та контролю ваги, що часто супроводжує ПГС.
Аторвастатин	Не згадується в офіційних протоколах для ПАС.	20 мг/добу ввечері.	Призначався для корекції гіперліпідемії та профілактики серцево-судинних ускладнень.
Флудрокортизон	Обов'язковий при мінералокортикоїдній недостатності (0,05–0,2 мг/добу).	Не використовувався.	Відсутність симптомів електролітного дисбалансу (гіпонатріємія, гіперкаліємія) зробила його призначення необов'язковим.
Гепатопротектори (Есенціале)	Не зазначено в протоколах лікування ПАС.	Есенціале форте Н, 2 капсули тричі на добу.	Використовувалися для корекції жирового гепатозу, що був супутньою патологією у більшості випадків.

Інгібітори протонної помпи	Не передбачені в офіційних рекомендаціях.	Рабепразол 20 мг/добу курсами 4–8 тижнів.	Призначалися для лікування гастроентерологічних симптомів, таких як печія та гастродуоденіт.
Омнадрен	Не згадується.	1 мл внутрішньом'язово раз на місяць.	Використовувався у чоловіка для корекції гіпогонадізму, пов'язаного з дефіцитом тестостерону.
Мінірин	Не входить до базових протоколів лікування ПАС.	0,2 мг тричі на добу.	Призначався пацієнту з нецукровим діабетом для компенсації поліурії.
Кальцій та вітамін D	Рекомендовані жінкам для профілактики остеопорозу при тривалій терапії ГКС.	Кальцій 1000–1200 мг/добу, вітамін D 800–2000 МО/добу.	Використовувалися у жінок для профілактики остеопорозу, повної відповідності до рекомендацій.

Лікування у клінічних випадках загалом відповідало рекомендаціям у частині замісної гормональної терапії (преднізолон, L-тироксин), однак було адаптоване до потреб пацієнтів через використання додаткових препаратів, таких як метформін, аторвастатин, інгібітори протонної помпи та

гепатопротектори [3]. Це дозволило врахувати супутні патології, такі як ожиріння, гіперліпідемія, гастроентерологічні порушення та ускладнення серцево-судинної системи. Особливості лікування жінок включали профілактику остеопорозу за допомогою кальцію та вітаміну D. Відмінності між рекомендаціями та лікуванням у клінічних випадках свідчать про необхідність індивідуалізації терапії, що є критично важливим для досягнення довгострокової компенсації полігландулярного синдрому.

ВИСНОВКИ

Полігландулярний синдром є результатом складної взаємодії генетичних, аутоімунних та екзогенних факторів. Генетична схильність відіграє провідну роль, зокрема наявність мутацій у певних генах, які відповідають за регуляцію імунної системи. Аутоімунні процеси, зумовлені дисфункцією центральних регуляторів імунітету, також є ключовими в розвитку синдрому. Важливими чинниками є і екзогенні впливи, зокрема інфекції та стресові фактори, які можуть запускати або посилювати патологічні процеси.

Аналіз патогенезу полігландулярного синдрому є складним процесом, що включає багаторівневі імунологічні, генетичні та ендокринні механізми. Основу розвитку синдрому становлять аутоімунні реакції, які спрямовані проти тканин власного організму, зокрема проти ендокринних залоз. Це призводить до поступової втрати їх функціональної активності. Центральну роль у запуску аутоімунних процесів відіграють дефекти імунної толерантності, які спричиняють утворення автоантитіл і активацію Т-лімфоцитів.

Загальні клінічні особливості полігландулярного синдрому характеризуються широким спектром проявів, що зумовлено залученням до патологічного процесу кількох ендокринних залоз та інших органів і систем. Захворювання розвивається поступово, і його маніфестація залежить від комбінації уражених залоз та ступеня їх функціональної недостатності.

Лікування полігландулярного синдрому є складним і багатоаспектним процесом, який вимагає індивідуального підходу до кожного пацієнта. Основним принципом терапії є замісна гормональна терапія для корекції недостатності уражених ендокринних залоз. Це дозволяє стабілізувати гормональний баланс та забезпечити належне функціонування організму. Успішне лікування залежить від своєчасного виявлення та корекції супутніх патологій, таких як хронічний кандидоз чи інші ускладнення.

Ефективна терапія супутніх станів, зокрема кандидозу, є важливою не лише для покращення якості життя пацієнта, але й для зниження ризику розвитку онкологічних ускладнень у майбутньому. Особливу увагу слід приділяти профілактичним заходам, дотриманню гігієни, відмові від шкідливих звичок та ранньому виявленню будь-яких патологічних змін.

Полігландулярний синдром є результатом складної взаємодії генетичних, аутоімунних та екзогенних факторів. Генетична схильність відіграє провідну роль, зокрема наявність мутацій у певних генах, які відповідають за регуляцію імунної системи. Аутоімунні процеси, зумовлені дисфункцією центральних регуляторів імунітету, також є ключовими в розвитку синдрому. Важливими чинниками є і екзогенні впливи, зокрема інфекції та стресові фактори, які можуть запускати або посилювати патологічні процеси.

Сучасні досягнення в галузі молекулярної генетики й імунології відкривають нові можливості для ранньої діагностики ПАС-2, а також дозволяють краще зрозуміти патогенез синдрому. Особливої уваги заслуговує роль HLA-асоційованих генетичних маркерів і специфічних аутоантитіл, які можуть слугувати прогностичними індикаторами.

Розвиток персоналізованої медицини, заснованої на генетичному та імунному профілі пацієнта, змінює парадигму лікування — від стандартних протоколів до індивідуалізованих терапевтичних рішень, що враховують особливості перебігу захворювання та коморбідність.

Використання цифрових технологій, включно з телемедициною, електронними медичними базами та інструментами штучного інтелекту, є перспективним напрямком оптимізації ведення пацієнтів з ПАС-2, особливо у випадках рідкісних або складних форм перебігу.

Міжнародне співробітництво та участь у глобальних реєстрах пацієнтів із полігландулярними синдромами відкривають нові горизонти для масштабних епідеміологічних і клінічних досліджень, що дозволяє стандартизувати підходи до ведення таких пацієнтів на світовому рівні.

Подальші дослідження доцільно спрямовувати на:

- вивчення генетичних механізмів розвитку ПАС-2;
- вдосконалення маркерів ранньої діагностики;
- розробку ефективних персоналізованих схем терапії;
- інтеграцію цифрових технологій у щоденну клінічну практику;
- створення єдиних реєстрів та протоколів для гармонізації клінічного ведення пацієнтів у міжнародному контексті.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації діагностичного алгоритму у пацієнтів з підозрою на автоімунний полігландулярний синдром 2-го типу доцільним є впровадження розширеного гормонально-імунологічного скринінгу з обов'язковим визначенням специфічних аутоантитіл та гормональних показників, раннє залучення мультидисциплінарної команди фахівців, а також використання сучасних методів генетичного типування для ідентифікації ризикових груп ще до клінічної маніфестації синдрому.

2. З метою підбору індивідуалізованого лікування пацієнтів із автоімунним полігландулярним синдромом 2-го типу рекомендовано формувати персоналізовану терапевтичну стратегію з урахуванням комбінації ендокринних уражень, тяжкості клінічних проявів, імунологічного статусу та супутніх захворювань, забезпечуючи постійний динамічний моніторинг, своєчасну корекцію замісної гормональної терапії та психоемоційну підтримку пацієнта для підвищення якості життя і запобігання розвитку тяжких ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ларіна А.А., Трошина Є.А. Латентні форми аутоімунного полігландулярного синдрому дорослих — особливості діагностики та ведення пацієнтів // Терапевтичний архів. 2014. № 10. С. 73-76.
2. Ларіна А.А., Трошина Є.А., Іванова О.М. Аутоімунні полігландулярні синдроми дорослих: генетичні та імунологічні критерії діагностики // Проблеми ендокринології. 2014. № 3. С. 43-48.
3. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol. 2004 Aug;137(2):225-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15270837/>
4. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):408-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24424183/>
5. Cai J, Wu Z, Xu X, et al: Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: A pilot randomized controlled open-label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. Diabetes Care 39:149–157, 2016.
6. Carpenter CC, Solomon N, Silverberg Sg, Bledsoe T, Northcutt Rc, Klinenberg Jr, Bennett Il, Harvey Am. 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. Medicine (Baltimore). 1964 Mar;43:153-80.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14132718/>
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jul;88(7):2983-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12843130/>
8. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. [Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation]. Dtsch Med Wochenschr. 1999 Dec 10;124(49):1476-81.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10629665/>

9. Haller MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, et al: Anti-thymocyte globulin/G-CSF treatment preserves β cell function in patients with established type 1 diabetes. *J Clin Invest* 125(1):448–455, 2015.
10. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1132-1141.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562162/>
11. Kroger CJ, Clark M, Ke Q, and Tisch RM: Therapies to suppress β cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Front Immunol* 9:1891, 2018.
doi: 10.3389/fimmu.2018.01891
12. Maclaren NK. Autoimmune polyglandular syndrome. In: Jameson JL and DeGroot LJ, eds. *Endocrinology*, 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier;2010:2702-2708.
13. Meyer G, Badenhoop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2·5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Sep;85(3):347-53.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896640/>
14. Nouredin AZ, Elshanbary AA, El-Sherif L, et al: Safety and efficacy of teplizumab for treatment of type one diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 21(10):1895-1904, 2021.
15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Autoimmune Polyendocrine Syndrome, Type I; APS1. Entry No: 240300. Last Edited 09/15/2016. Available at: <https://omim.org/entry/240300> Accessed June 19, 2018.
16. Sperling MA, Angelousi A, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext*

[Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Jul 21, 2024. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905375/>