



# Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа

Е.А. Труш, А.В. Королев, Е.А. Полужкова, П.В. Павлов, М.Г. Павлова, А.С. Тертычный, Ю.О. Сидорина, Н.А. Понкратова, О.С. Шифрин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель представления клинического наблюдения:** продемонстрировать клиническую картину, тактику проведения дифференциального диагноза язвенного колита и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни у пациента с АПС 1 типа, тактику ведения такого больного.

**Основное содержание.** Пациент 25 лет с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа (АПС 1) предъявлял жалобы на жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови, быстро нарастающую слабость и снижение веса на 5 кг за неделю. При обследовании в день поступления исключена хирургическая патология. Далее проводилась дифференциальная диагностика между *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью и язвенным колитом, при этом не исключалась возможность сочетания данных заболеваний. В ходе обследования подтверждена *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, диагноз язвенного колита нуждался в дальнейшей верификации. АПС 1 типа нередко сочетается с другими заболеваниями, с которыми он, вероятно, патогенетически связан, однако механизмы таких взаимосвязей остаются неизвестными. Ранее в литературе указывалось на связь АПС 1 и клостридиальной инфекции. Сочетание язвенного колита с АПС 1 не описано.

**Заключение.** Особенностью данного клинического случая является развитие тяжелой *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Таким образом, при ведении пациентов с АПС 1 следует учитывать возможность развития клостридиальной инфекции ввиду встречаемости случаев сочетания данных заболеваний. В процессе лечения пациента с АПС 1 в энтерологических отделениях необходима консультация эндокринолога.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, язвенный колит, дифференциальная диагностика

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Труш Е.А., Королев А.В., Полужкова Е.А., Павлов П.В., Павлова М.Г., Тертычный А.С., Сидорина Ю.О., Понкратова Н.А., Шифрин О.С. Дифференциальный диагноз между язвенным колитом и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью у пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):93–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-93-100>

## Differential Diagnosis between Ulcerative Colitis and *Clostridium Difficile*-Associated Disease in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1

Elizaveta A. Trush, Alexander V. Korolev, Elena A. Poluektova, Pavel V. Pavlov, Maria G. Pavlova, Alexander S. Tertychny, Yulia O. Sidorina, Natalia A. Ponkratova, Oleg S. Shifrina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to demonstrate the clinical picture and the tactics of differential diagnosis between ulcerative colitis and *Clostridium difficile*-associated disease in a patient with APS-1, as well as to describe the tactics of managing such patients.

**Key findings.** A 25-year-old patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) complained of loose stools up to 10 times a day with blood admixture, rapidly growing weakness and a weight loss of 5 kg per week. When examined on the day of admission, surgical pathology was excluded. Further differential diagnostics between *Clostridium difficile*-associated disease and ulcerative colitis was carried out, with the possibility of combining these diseases being not excluded. The examination confirmed *Clostridium difficile*-associated disease, while the diagnosis of ulcerative colitis needed further verification. APS-1 is often combined with other diseases and is likely to be pathogenetically related with them; however, the mechanisms of such interrelations still remain unknown. Previous research has reported the relationship between APS-1 and clostridial infection. The combination of ulcerative colitis with APS-1 has not thus far been described.

**Conclusion.** A specific feature of the described clinical case consists in the development of severe *Clostridium difficile*-associated disease against the background of autoimmune polyglandular syndrome type 1. The management of patients with APS-1 should take into account the possibility of developing a clostridial infection, since these diseases can co-occur. When treating a patient with APS-1 in non-endocrine hospital units, consultation with an endocrinologist is necessary.

**Keywords:** autoimmune polyglandular syndrome type 1, *Clostridium difficile*-associated disease, ulcerative colitis, differential diagnosis.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Trush E.A., Korolev A.V., Poluektova E.A., Pavlov P.V., Pavlova M.G., Tertychny A.S., Sidorina Yu.O., Ponkratova N.A., Shifrin O.S. Differential Diagnosis between Ulcerative Colitis and *Clostridium Difficile*-Associated Disease in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):93–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-93-100>

Больной Ш., 25 лет, госпитализирован в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на жидкий стул до 10 раз в сутки с примесью крови, быстро нарастающую слабость и снижение веса на 5 кг за неделю.

Пациент родился от 3-й беременности, роды первые (первые две закончились выкидышами со сроками 15 и 18 недель). Уже на 1 году жизни отмечались боли в животе, неустойчивый стул (чередование поносов и запоров); кандидоз ротовой полости, заеды в углах рта; появились изменения ногтевых пластин (утолщение с последующим полным или частичным исчезновением). На 2-м году жизни появилось потемнение кожи пальцев рук, ног, гениталий; прогрессировали диспепсические явления. В 3 года — тонические судороги с формированием «руки акушера». В отделении эндокринологии РДКБ диагностирован кандидо-эндокринный синдром (Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа), проявившийся кожно-слизистым кандидозом в сочетании с первичным гипопаратиреозом. Назначены препараты кальция, магния, дигидрохлорид (АТ-10), противогрибковые средства (кетоконазол). С 4-х лет алопеция. В 5 лет диагностирована первичная надпочечниковая недостаточность. С этого времени получает заместительную терапию глюкокортикоидными препаратами и флутиказоном. В 8 лет выявлен первичный гипотиреоз, получает заместительную терапию препаратами левотироксина. В 24 года поставлен диагноз нормогонадотропного гипогонадизма.

Таким образом, к 5-ти годам у пациента имела классическая триада, характерная для аутоиммун-

ного полигланулярного синдрома 1 типа (АПС 1): кожно-слизистый кандидоз, первичный гипопаратиреоз и первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Присоединившиеся в дальнейшем алопеция, гипотиреоз и гипогонадизм, вероятнее всего, также носят аутоиммунный характер и нередко встречаются у пациентов с АПС 1.

В 2003 году диагноз АПС 1 подтвержден результатами ДНК-диагностики: обнаружена мутация R257X в гомозиготном состоянии (наиболее частая мутация в российской популяции).

Настоящее ухудшение — с 16.05.2018, когда пациент, в связи с длительной (около 3-х дней) задержкой стула, принял 30 мг лактулозы, после чего отметил интенсивную резкую боль, преимущественно в левых отделах живота, учащение стула до четырех раз. По каналу СМП доставлен в хирургическое отделение ГКБ № 57 с подозрением на острую хирургическую патологию, которая в ходе обследования не подтверждена. 17.05.2018 выписан с рекомендацией продолжить лечение у эндокринолога. 18.05.2018 пациент самостоятельно обратился в Клинику эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на стул уже до 10 раз в сутки, гематохезию, резкую слабость, снижение веса на 5 кг за неделю (дефицит веса отмечался всю жизнь, однако столь выраженное и быстрое похудание отметил впервые). Проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и колоноскопия (данные приведены ниже), исключена хирургическая патология. Пациент госпитализирован в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы.

На данном этапе диагностического поиска картина заболевания дает основания с большой долей вероятности предполагать язвенный колит

(ЯК) и *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь, которые могут быть проявлены одновременно или по отдельности у одного и того же пациента. Также необходимо исключить кишечные инфекции с помощью бактериологического исследования кала.

Что касается АПС 1, то у нашего пациента он проявился всеми компонентами классической триады, характерной для данного синдрома: кандидозом кожи и слизистых, гипопаратиреозом, первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Также в данном клиническом случае мы наблюдали и те заболевания, которые наиболее часто сочетаются с АПС 1, к ним относятся: алопеция, гипотиреоз, нормогонадотропный гипогонадизм.

Помимо проведения дифференциальной диагностики ЯК и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни перед нами стояла задача выяснения возможных взаимосвязей между ними и АПС 1.

Тот факт, что пациент родился от 3 беременностей, первых родов, при этом первые 2 беременности закончились выкидышами, свидетельствует в пользу генетического заболевания с аутомно-рецессивным типом наследования, что характерно для АПС 1.

Объективные данные при поступлении в отделение: состояние средней тяжести. Температура тела 36,6 °С. Рост 169 см, масса тела (МТ) 48 кг, индекс МТ (ИМТ) = 16,8 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, бледной окраски, тотальная алопеция. Телосложение астеническое. Костно-мышечная система — без видимой патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 100 в минуту, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст. Перкуторные размеры печени и селезенки не увеличены. Живот при пальпации мягкий, вздут, чувствительный в левой подвздошной области, левом подреберье. При аускультации отмечается снижение перистальтики. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Симптомов раздражения брюшины нет.

Таким образом, исходя из данных жалоб, анамнеза, объективного обследования и проведенной в день поступления колоноскопии (данные приведены ниже), поставлен предварительный диагноз.

Основное комбинированное заболевание:

1. Язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove-Witts III.

2. *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, тяжелая форма.

Фоновое заболевание:

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: Кандидоз кожи и слизистых. Первичный гипопаратиреоз средней тяжести. Первичный гипокортицизм средней тяжести. Нормогонадотропный гипогонадизм. Первичный гипотиреоз.

В клиническом анализе крови: гемоглобин 129 г/л (норма 117–180 г/л), лейкоциты  $23 \times 10^9$ /л (норма  $4,0\text{--}11,0 \times 10^9$ /л), нейтрофилы 73,1 % (норма 45–72 %), моноциты 14,7 % (норма 2–10 %), СОЭ 50 мм/ч (норма 2–15 мм/ч), остальные показатели в пределах референсных значений. Отклонений от нормы в общем анализе мочи и кала не выявлено, реакция кала на скрытую кровь отрицательная (анализ кала от 24.05.2018). В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня железа в крови до 4,4 мкмоль/л (норма 9,0–30,0 мкмоль/л) и калия до 3,3 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л), а также увеличение уровня С-реактивного белка до 1,23 мг/дл (норма 0–0,8 мг/дл). Согласно анализу коагулограммы, отмечено увеличение фибриногена до 5,08 г/л (норма 2,7–4,0 г/л), такие показатели, как протромбин по Квику, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбoplastинное время (АЧТВ), тромбиновое время, не изменены. В связи с тем что в спектр диагностического поиска включена *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь, выполнен анализ кала на токсины *Clostridium difficile*, который дал положительные результаты относительно токсина В, токсин А не обнаружен. При проведении бактериологического исследования кала возбудители кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза) не обнаружены.

Данные, полученные в лабораторных исследованиях, свидетельствуют в пользу выраженного воспалительного процесса (нейтрофильный лейкоцитоз, высокие цифры СОЭ, повышение С-реактивного белка и фибриногена). Уровень гемоглобина, несмотря на кровопотерю, в пределах нормальных значений, что обусловлено дегидратацией организма. Снижение уровня калия подтверждает предполагаемую ранее причину сниженной перистальтики, снижение уровня железа наиболее вероятно связано с гематохезией. Наличие острых кишечных инфекций (дизентерии, сальмонеллеза) исключено. Выявление токсина В *Clostridium difficile* подтверждает диагноз *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Диагноз ЯК может быть верифицирован только на последующих этапах диагностического поиска.

При электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 115 в минуту.

Синусовая тахикардия обусловлена воспалительной активностью и дегидратацией, которые подтверждены результатами лабораторных исследований. Данные ЭКГ согласуются с данными физикального обследования.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС): признаки хронического воспаления слизистой оболочки пищевода (слизистая оболочка пищевода бледно-розовая, тусклая, с участками эксфолиации). Слизистая желудка во всех отделах неравномерно гиперемирована с расширенными желудочны-



ми полями, по всем стенкам определяются точечные эрозии с помарками солянокислого гематина. В двенадцатиперстной кишке имеются признаки хронического воспаления слизистой оболочки бульбарного отдела.

*Таким образом, в заключении ЭГДС: эндоскопическая картина хронического эзофагита, эрозивно-геморрагического гастрита, эрозивного бульбита. Хронический эзофагит является проявлением хронического кандидоза в ремиссии.*

При колоноскопии осмотрено 20 см подвздошной кишки — слизистая оболочка бархатистая, с очагами гиперплазии лимфоидных фолликулов, взята биопсия. Начиная со второй гаустры дистальнее баугиниевой заслонки и вплоть до дистальной части сигмовидной кишки визуализированы множественные разнокалиберные язвенные дефекты, эрозии, приобретающие сливной характер под густым слоем фибрина, более выраженные в восходящей и в поперечно-ободочной кишке. Слизистая в этой зоне выражено отечная, гиперемирована, сосудистый рисунок не прослеживается. Тонус толстой кишки снижен, складки и гаустры сглажены. Перистальтика замедленная. Просвет восходящей кишки сужен. Слизистая сигмовидной кишки розовая с единичными эрозиями под фибрином. Из толстой кишки также взята биопсия в нескольких местах (рис. 1).

*Таким образом, картина при колоноскопии соответствует тотальной форме выраженного язвенного колита, однако окончательное заключение возможно только после получения результатов гистологического исследования.*

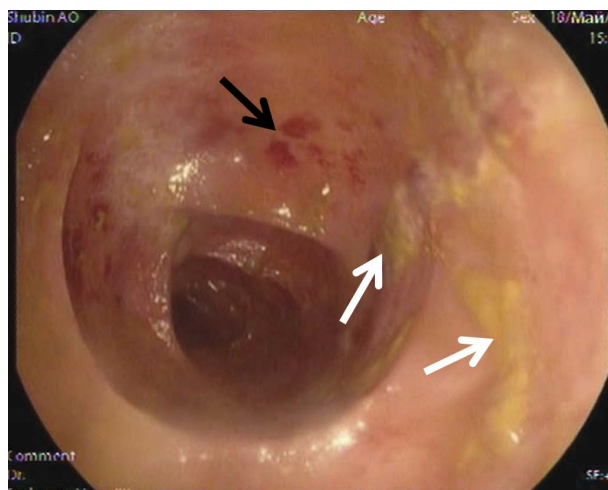


Рис. 1. Эндоскопическое исследование толстой кишки. На фоне гиперемированной и отечной слизистой видны множественные сливные эрозии (указаны черной стрелкой) и наложения фибрина — псевдомембраны (указаны белыми стрелками)

Fig. 1. Endoscopic examination of the colon. Multiple confluent erosions (indicated by a black arrow) and fibrin overlays — pseudomembranes (indicated by white arrows) — are visible against the background of hyperemic and edematous mucosa

Биопсийное исследование (1948/6192-95): Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки без структурных и воспалительных изменений. Биоптаты слизистой оболочки толстой кишки с обширными участками некроза и гиалиноза собственной пластинки слизистой, с убылью и уменьшением в размерах крипт, поверхность покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом (рис. 2–7).

*По результатам гистологического исследования данных за язвенный колит не обнаружено (не обнаружено абсцессов крипт, патологического, разветвленного строения крипт, псевдополипов). Морфологическая картина больше соответствует инфекционному некротическому колиту.*

При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с болюсным контрастированием КТ-признаков органических изменений тонкой и толстой кишки не выявлено. *Данные КТ-исследования также не подтверждают диагноз ЯК.*

*Таким образом, приведенные выше данные лабораторных и инструментальных исследований, а также морфологического исследования свидетельствуют скорее в пользу Clostridium difficile-ассоциированной болезни. Однако полностью исключить ЯК можно после динамического наблюдения состояния слизистой толстой кишки при колоноскопии и повторном гистологическом исследовании. Для проведения контрольной колоноскопии с взятием биопсии и контроля состояния пациенту предложено обратиться в клинику повторно в течение нескольких месяцев.*

*Диагноз при выписке*

*Основное комбинированное заболевание:*

1. Clostridium difficile-ассоциированная болезнь (токсин В положительная), тяжелая форма.

2. Язвенный колит, тотальная форма, активность по Truelove-Witts III.

*Фоновое заболевание:*

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа: Кандидоз кожи и слизистых. Первичный гипопаратиреоз средней тяжести. Первичный гипокортицизм средней тяжести. Нормогонадотропный гипогонадизм. Первичный гипотиреоз.

*Сопутствующие заболевания:*

Эрозивный гастрит, Helicobacter pylori отрицательный. Дуоденит.

В первую очередь пациенту назначено лечение ЯК (преднизолон в/в капельно по 60 мг утром, по 30 мг вечером в течение 7 дней, далее per os 5 мг (8 табл. Утром + 2 табл. в обед) с дальнейшим снижением; пентаса 3 г утром) и Clostridium difficile-ассоциированной болезни (ванкомицин 250 мг × 4 раза в день). В связи с найденным у пациента при ЭГДС эрозивным гастритом назначен омепразол (20 мг, 1 табл. утром и вечером). Так как у пациента отмечено выраженное снижение массы тела, в схему лечения включено энтеральное питание — модулен, как рекомендованное при ЯК. Продолжена заместительная (кортеф 10 мг, 1 табл. × 3 раза в день; кортинефф 0,1 мг,

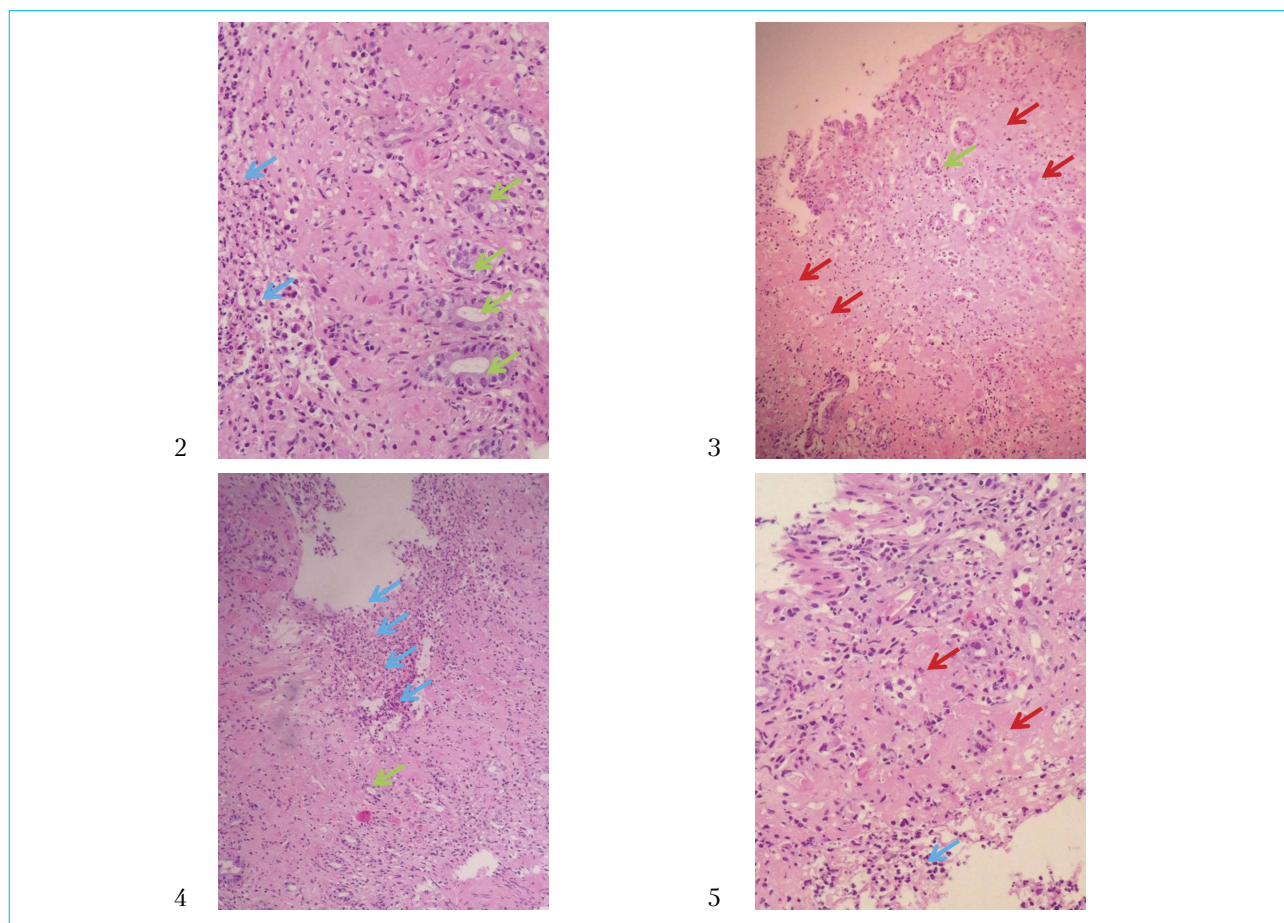


Рис. 2–5. Гистологические препараты толстой кишки. Биопаты слизистой оболочки толстой кишки с обширными участками некроза и гиалиноза собственной пластинки слизистой (указаны красными стрелками), с убылью и уменьшением в размерах крипт (указаны зелеными стрелками), поверхность покрыта фибринозно-лейкоцитарным экссудатом (указан голубыми стрелками)

Fig. 2–5. Histological preparations of the colon. Biopsy specimens of the colon mucosa with extensive areas of necrosis and hyalinosis of the own mucous plate (indicated by red arrows), with a loss and decrease in size of crypts (indicated by green arrows), the surface is covered with fibrinous-leukocyte exudate (indicated by blue arrows)

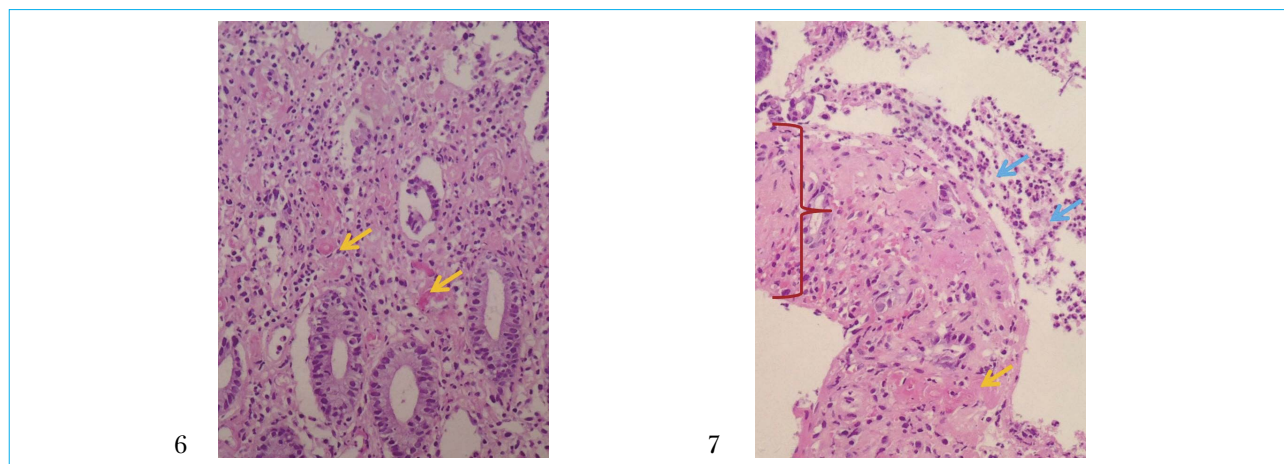


Рис. 6, 7. Гистологические препараты толстой кишки. Дополнительно обнаружены тромбы в просвете капилляров (указаны желтыми стрелками), истончение слизистой (показано фигурной скобкой). Виден фибринозно-лейкоцитарный экссудат на поверхности (указан голубыми стрелками)

Fig. 6, 7. Histological preparations of the colon. Additionally, blood clots were found in the capillary lumen (indicated by yellow arrows), as well as the thinning of the mucous membrane (shown by brace). Fibrinous leukocyte exudate is visible on the surface (indicated by blue arrows)



3/4 табл.; Л-тироксин 75 мкг утром; кальций сан-доз 500 мг × 2 раза в день; Рокальтрол 0,25 мкг × 4 капсулы в сутки (1 мкг/сут.) и противогрибковая терапия (флуконазол 150 мг/сут).

На фоне лечения отмечена положительная динамика. Улучшилось самочувствие, прошла слабость, нормализовался стул. В клиническом анализе крови от 13.06.2018 нормализовался уровень лейкоцитов и СОЭ. В биохимическом анализе крови нормализовались уровни калия и железа. Остальные показатели также в пределах референсных значений.

12.10.2018 пациент обратился в клинику для контрольного обследования. На момент обращения жалоб не предъявлял. При расспросе выяснено, что стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Лабораторные анализы и ЭГДС выполнены у пациента амбулаторно, патологических изменений не обнаружено. При контрольной колоноскопии не выявлено признаков воспаления или повреждения слизистой, гаустрация сохранена, перистальтика нормальная. Учитывая результаты прошлого гистологического исследования, взята биопсия, структурных и воспалительных изменений в биоптатах не обнаружено.

Таким образом, диагноз ЯК исключен.

## Обсуждение

Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) — это первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями [1].

В настоящий момент выделяют 3 типа АПС. Они различаются характеризующими их триадами. Так, для АПС 1 характерны кандидоз кожи и слизистых, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, для АПС 2 — аутоиммунный тиреоидит, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, сахарный диабет 1 типа, АПС 3 характеризуется ассоциацией аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими аутоиммунными поражениями, за исключением хронической первичной надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза. Локализация мутаций, являющихся причиной данных синдромов, также различна [1].

АПС 1 (синдром Уайтекера, кандидополиэндокринный синдром (КПЭС)) относится к очень редким (орфанным) наследственным заболеваниям. Манифестирует в детском возрасте (пик манифестации — 12 лет). Большинство случаев заболевания зарегистрировано в финской популяции, среди иранских евреев и жителей острова Сардиния, что, вероятно, связано с их длительной изоляцией. АПС 1 описан в 1956 году врачом-педиатром *Joanne Whitaker* (англ.) [2, 3].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа — моногенное, аутосомно-рецессивное забо-

левание с полной пенетрантностью. К развитию АПС 1 приводит мутация гена аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на длинном плече 21 хромосомы (21q22.3). Ген AIRE экспрессируется преимущественно в тимусе и регулирует процесс негативной селекции Т-лимфоцитов, при которой происходит отбор и элиминация тех Т-лимфоцитов, которые активны в отношении антигенов собственного организма. Таким образом, при АПС 1 происходит нарушение негативной селекции, и Т-лимфоциты, активные в отношении собственных антигенов, попадают в кровоток и реализуют аутоиммунные реакции. Однако при данном синдроме аутоиммунные реакции обусловлены патологией не только клеточного иммунитета, но и гуморального. Так, у пациентов с АПС 1 обнаружены антитела к интерферону-ω (100 % случаев), интерферону-α (95 % случаев), интерлейкину (ИЛ)-22 (>90 % случаев), ИЛ-17 (75 % случаев). ИЛ-22 участвует в реализации противогрибкового иммунитета, снижение его концентрации приводит к развитию кандидоза кожи и слизистых при данном заболевании [2, 4, 5].

На 2016 год описано 117 мутаций в гене AIRE по данным международной базы мутаций у человека (Human Gene Mutation Database, HGMD). Самые часто встречаемые мутации: p.R257 («финская»), p.R139 («сардинская»), p.Y85C (характерна для иранских евреев), названы в соответствии с теми народами, где частота соответствующей мутации наибольшая [2]. В Российской Федерации чаще всего встречается мутация p.R257X, которая и обнаружена у нашего пациента в результате ДНК-исследования [2, 6].

Клиническая картина заболевания обусловлена аутоиммунным поражением различных органов и систем, в первую очередь — эндокринных. Кандидоз при АПС 1 носит генерализованный характер и поражает слизистые оболочки полости рта, гениталий, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а также кожу, ногтевые валики, ногти. Проявляется достаточно рано, в первые 5 лет жизни. Гипопаратиреоз, возникающий в первые 5–10 лет жизни, проявляется гипокальциемией, приводящей к судорогам мышц конечностей, ларингоспазму, судорожными припадками, напоминающими эпилепсию. Кроме того, на фоне гипопаратиреоза возможно развитие диареи [4]. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность манифестирует обычно позже и имеет классические симптомы, хотя иногда может протекать бессимптомно на протяжении длительного времени и впервые проявиться аддисоническим кризом на фоне стресса [2, 5]. Для постановки диагноза АПС 1 достаточно выявления 2 из 3 основных компонентов заболевания. У нашего пациента все три основных компонента заболевания проявились достаточно рано — до 5-ти лет.

Среди заболеваний ЖКТ с АПС 1 ассоциированы: синдром мальабсорбции (23 % случаев),

атрофический гастрит с пернициозной анемией (14 % случаев) или без нее, хронический аутоиммунный гепатит (12 % случаев), инфекции ЖКТ (кандидоз кишечника, хронический лямблиоз, *C. difficile*-ассоциированная инфекция), экскреторная недостаточность поджелудочной железы (4 % в финской когорте), аутоиммунная энтеропатия (25–30 % случаев) [2, 4]. Таким образом, установленный у нашего пациента диагноз *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни связан с АПС 1, что может быть обусловлено в том числе и постоянным приемом глюкокортикоидов [4]. Прием иммуносупрессивных препаратов, включая глюкокортикоиды, является фактором риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни, согласно клиническим рекомендациям российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Данные о взаимосвязи язвенного колита и АПС 1 не найдено. Наш пациент получал глюкокортикоиды в виде заместительной терапии хронической надпочечниковой недостаточности. Однако на протяжении всей его жизни препараты и их дозировки менялись и не всегда были физиологическими.

У пациентов с АПС 1 с гастроинтестинальными симптомами в 89 % случаев найдены антитела к триптофангидроксилазе, ферменту энтерохроматофинных клеток, участвующему в синтезе серотонина. Также у этих пациентов обнаружено

уменьшение количества или отсутствие энтерохроматофинных клеток ЖКТ. В 34 % случаев данные антитела обнаружены у пациентов с АПС 1 без гастроинтестинальных симптомов [4].

## Заключение

Особенностью данного клинического случая является развитие тяжелой *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни на фоне аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа. Обнаружена причинно-следственная связь между АПС 1, его лечением и *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью. Таким образом, при появлении дополнительных факторов риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни у пациентов с АПС 1 (антибиотикотерапия, госпитализация, конкурирующие заболевания, оперативные вмешательства на органах ЖКТ, снижение кислотности желудочного сока при приеме ИПП и др.) необходимо особенно внимательно относиться к профилактике данной инфекции. При лечении пациентов с АПС 1 в отделениях неэндокринологического профиля необходима консультация эндокринолога при подборе терапии и периодический контроль электролитного состава крови (особенно кальция и калия) для своевременной корректировки дозы препаратов заместительной терапии.

## Литература / References

1. Мухина М.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Орлова Е.М., Созаева Л.С., Eystein S. Husebye и др. Особенности течения аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Клин мед. 2015;93(8):55–9 [Mikhina M.S., Molashenko N.V., Troshina E.A., Orlova E.M., Sozaeva L.S., Eystein S. Husebye et al. Features of the course of autoimmune polyglandular syndrome type 1. Clin Med. 2015;93(8):55–9 (In Rus.)].
2. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2017 [Orlova E.M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: clinical variants, genetic fundamentals, immunological markers, treatment and prognosis. Thesis for the degree of Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2017 (In Rus.)].

3. Whitaker J., Landing B.H., Esselborn V.M., Williams R.R. The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. J Endocrinol. 1956;16:1374–87.
4. Kluger N., Jokinen M., Krohn K., Ranki A. Gastrointestinal Manifestations in APECED Syndrome. J Clin Gastroenterol. 2013;47:112–20.
5. Proust-Lemoine E., Saugier-Verber P., Wemeau J.-L. Polyglandular autoimmune syndrome type 1. Presse Med. 2012;41:e651–62.
6. Orlova E.M., Bukina A.M., Kuznetsova E.S., Kareva M.A., Zakharova E.U., Peterkova V.A. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations. Horm Res Paediatr. 2010;73:449–57.

## Сведения об авторах

**Труш Елизавета Александровна\*** — студентка 6 курса ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: dr.gon-fly@mail.ru.

**Королев Александр Владимирович** — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: akorolew7@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

## Information about authors

**Elizaveta A. Trush\*** — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: dr.gon-fly@mail.ru.

**Alexander V. Korolev** — Gastroenterologist, Department of Chronic Diseases of the Intestine and Pancreas, University clinical hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: akorolew7@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Полуэктова Елена Александровна** — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: polouektova@rambler.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Павлов Павел Владимирович** — заведующий отделением эндоскопии УКБ № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pvpavlov@yandex.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Павлова Мария Геннадиевна** — доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mgp.med@gmail.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Тертычный Александр Семенович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;  
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Сидорина Юлия Олеговна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shifrina.julia@googlemail.com;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Понкратова Наталья Александровна** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natynka-@list.ru;  
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Шифрин Олег Самуилович** — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Elena A. Poluektova** — Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: polouektova@rambler.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Pavel V. Pavlov** — Head of the Endoscopy Department, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pvpavlov@yandex.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Maria G. Pavlova** — Assoc. Prof., Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mgp.med@gmail.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Alexander S. Tertychny** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pathological Anatomy named after academician A.I. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru;  
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

**Yulia O. Sidorina** — Post-graduate student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrina.julia@googlemail.com;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Natalia A. Ponkratova** — Post-graduate student, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: natynka-@list.ru;  
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

**Oleg S. Shifrin** — Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oleg\_shifrin@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 09.12.2018 Принята после доработки: 24.12.2018 Опубликовано: 25.02.2019  
Submitted: 09.12.2018 Revised: 24.12.2018 Published: 25.02.2019