

Н.Б. Зелінська, Н.Л. Погадаєва, Л.В. Нифонтова, Є.В. Глоба

АВТОІМУННИЙ ПОЛІГЛАНДУЛЯРНИЙ СИНДРОМ 1-го ТИПУ У ДИТИНИ

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

Про автоімунний полігландулярний синдром (АПС) говорять, коли функцію двох або більше ендокринних залоз знижено (рідше – підвищено) внаслідок розвитку автоімунного процесу. Автоімунні захворювання обумовлюються генетичними причинами, з одного боку, та впливом довкілля – з іншого [1]. Підґрунтям автоімунних процесів, що призводять до розвитку поєднаної ендокринопатії, є дефект Т-клітин-супресорів, що спричинює спотворену реакцію клітинної та гуморальної ланок імунітету [2].

Розрізняють дві основні клінічні форми АПС. АПС 1-го типу (АПС-1), або синдром MEDAC (Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis) – патологія, що проявляється комбінацією принаймні двох із таких порушень: гіпопаратиреоз, первинна хронічна недостатність надниркових залоз, кандидоз шкіри та слизових оболонок. Захворювання найчастіше проявляється у дитячому віці та у 2/3 випадків – у неповній формі, що поєднує два з трьох основних компонентів [3].

АПС-1 є моногенним захворюванням з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Патологія розвивається внаслідок мутації гена, який відповідає за автоімунну супресію (*AIRE*, *autoimmune regulator*), що експресується переважно у тимусі [4]. Саме мутації в гені *AIRE* спричиняють багато автоімунних хвороб, і пацієнти з такими мутаціями мають ризик розширення переліку хвороб у складі АПС, із приєднанням цукрового діабету 1-А типу, гіпотиреозу, перніціозної анемії, алопеції, вітиліго, гепатитів, атрофії яєчників і кератитів. Крім того, у хворих можуть виникати діарея або закрепи внаслідок деструкції гастроінтестинальних ендокринних клітин (ентерохромафінних та ентерохромафінноподібних клітин) [5]. Сьогодні відомо понад 50 мутацій цього гена [4, 6]. Асоціація АПС-1 із галотипами HLA відсутня [7].

Клінічні прояви цього захворювання є досить поліморфними. Зазвичай першим проявом син-

дрому є слизово-шкірний кандидоз у поєднанні з гіпопаратиреозом. Хвороба, як правило, починається у перші 10-15 років життя. Пізніше (іноді через десятиріччя) приєднуються первинна хронічна надниркова недостатність і первинний гіпогонадизм. Частота компонентів АПС-1 є різною [8, 9]: гіпопаратиреоз – 82%, слизово-шкірний кандидоз – 75%, первинна хронічна надниркова недостатність – 67%, первинний гіпогонадизм – 45%, алопеція – 30%, мальабсорбція – 23%, перніціозна анемія – 14%, вітиліго – 4%, цукровий діабет 1-го типу – 2-4%. Зрідка спостерігаються прояви неендокринних захворювань: недорозвиток зубної емалі, дистрофія нігтів, відсутність селезінки, бронхіальна астма, гломерулонефрит, кератокон'юнктивіт. У 10-20% жінок з АПС-1 відзначається недорозвиток яєчників внаслідок автоімунного їх ураження – автоімунний оофорит, що проявляється початковою відсутністю менструацій або цілковитим їх припиненням після певного періоду нормального менструального циклу. Гормональні обстеження виявляють характерні для даного захворювання порушення рівнів ФСГ і ЛГ і зниження вмісту естрадіолу у сироватці крові.

Автоімунний полігландулярний синдром 1-го типу у цілому є рідкісною патологією. Відносно часто він трапляється у фінській популяції (1:25000), серед іранських євреїв (1:9000) і сардинців (1:14000). Очевидно, це пов'язано з тривалою генетичною ізоляваністю цих народів. АПС-1 дещо частіше вражає чоловіків (співвідношення 1,4:1) [5, 7].

АПС 2-го типу (АПС-2), синдром Шмідта (*syndromes triglandularis, syndromus Schmidt*) проявляється первинною недостатністю надниркових залоз (у 100% випадків), автоімунною патологією щитоподібної залози (69-97%), цукровим діабетом 1-го типу (35-52%). Іншими складовими АПС-2 можуть бути вітиліго (5-50%), первинний гіпогонадизм (3,5-16%), перніціозна анемія (16%), рідше – автоімунний гіпофізит, ав-

тоїмунна тромбоцитопенічна пурпура, ідіопатичний нецукровий діабет із наявністю автоантитіл до вазопресин-продукуючих клітин, пухлини гіпофіза, склеродермія, атрофія зорових нервів [10, 11]. Синдром було описано Martin Schmidt 1926 року, і він є найбільш розповсюдженим варіантом АПС. За даними літератури, синдром найчастіше реєструють у дорослих пацієнтів, у жінок (75% усіх випадків), а середній вік початку маніфестації складає 20-30 років [11, 12].

Частота ураження окремих органів і тканин у межах одного типу АПС значно варіює, що, ймовірно, обумовлено значною різницею у часі виникнення проявів окремих компонентів синдрому. У більшості випадків різноманітні порушення за АПС виявляються не одночасно, а послідовно, іноді з інтервалом у кілька років.

Більшість випадків АПС є генетично детермінованими та мають родинний характер. Виявлено гени, що визначають можливість проявів окремих компонентів АПС. У хворих та осіб, схильних до АПС, виявлено антигени гістосумісності HLA U8, U15, DR3 і DR4, що вважаються генетичними маркерами автоімунних хвороб. АПС успадковується переважно за аутосомно-рецесивним типом, але можливий і аутосомно-домінантний характер передачі. Так, АПС-1 зазвичай спостерігається у більшості братів і сестер в одному поколінні, а АПС-2 – у представників кількох поколінь однієї родини. Захворювання, що входять до складу АПС-2, асоційовано головним чином із HLA (з підвищеною частотою виявляються гаплотипи B8, DW3, DR3, DR4). У більшості випадків синдром трапляється спорадично, але за родинних форм може виявлятися в різних варіантах у декількох поколіннях [10]. Патогенез АПС визначається зниженням імунної толерантності до незмінених антигенів клітин і тканин ендокринних залоз власного організму, що обумовлює деструктивні процеси в їх тканинах, а також інших органах. Первинними ефекторами автоімунних реакцій, як відомо, є імуноглобуліни, Т-лімфоцити та мононуклеарні фагоцити. У сироватці крові хворих з АПС виявляють автоантитіла до тканин надниркових залоз, прищитоподібних, щитоподібної, підшлункової залози, яєчників, яєчок, парієтальних клітин слизової оболонки шлунка (парієтальних glanduloцитів) тощо. Морфологічно у залозах внутрішньої секреції знаходять лімфоїдну інфільтрацію, фіброз і атрофію функціонально активних тканин. Прищитоподібні залози зазна-

ють атрофії або ліпоматозу. У надниркових залозах, острівцях підшлункової залози, щитоподібній залозі та яєчниках відзначаються ознаки запалення [9].

Наводимо клінічний випадок АПС 1-го типу.

Пацієнтка С., 13 років 10 міс., поступила до ендокринологічного відділення НДСЛ ОХМАТДИТ зі скаргами на слабкість впродовж усього дня, швидку втомлюваність, зниження артеріального тиску (АТ), потребу у солоній їжі, затримку росту та статевого розвитку, періодичні судомні руки.

З анамнезу з'ясовано, що дівчинка у віці 3 років перенесла септичний стан після вакцинації з наступним зниженням слуху. З 6-річного віку дитину часто госпіталізували з приводу рецидивуючого ацетонемічного синдрому. У 7 років було діагностовано первинну надниркову недостатність і нейросенсорну глухість. Призначено замісну терапію препаратами глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів. Впродовж усього періоду хвороби пацієнтка обстежувалася та спостерігалася в ендокринолога нерегулярно. С 9 років у дитини почалися судомні пароксизми, неврологом було діагностовано епісиндром і призначено протисудомну терапію, що виявилася неефективною. У віці 10 років дівчинку було госпіталізовано з приводу декомпенсації надниркової недостатності до відділення реанімації. Виявлено катаракту, зниження рівня іонізованого кальцію до 0,65 ммоль/л і підвищення вмісту фосфору до 3,42 ммоль/л, рівень паратгормону був зниженим до 2,3 нг/мл (норма – 15-65 нг/мл). За даними обстеження діагностовано первинний гіпаратиреоз і призначено препарати кальцію та вітаміну D. Судомні напади поступово зникли, і протисудомну терапію відмінили. За результатами обстеження у 12 років виявили, що на тлі приймання гідрокортизону у дозі 24 мг/м² рівень АКТГ зберігався значно підвищеним – 4006,6 пг/мл (норма – 8,3-57,8 пг/мл). Було проведено корекцію дози та схеми приймання препарату, але подальший контроль лікування не здійснювався через те, що батьки не зверталися до ендокринолога.

Зараз хвора приймає лікування: гідрокортизон 30 мг/добу (21,4 мг/м²) о 6.00 – 15 мг, о 22.00 – 10 мг, флудрокортизон 0,1 мг/добу, препарати кальцію у сумарній добовій дозі 1500 мг, холекальциферол – 600 МО, альфакальцидол – 0,75 мкг.

Об'єктивно: зріст – 142 см (-2,18 SD), маса тіла – 54,5 кг (ІМТ – 25,7 кг/м², що перебільшує

97-му перцентиль). Шкіру гіперпигментовано, надто у ділянках ліктьових суглобів, суглобів кистей, колінних. Пульс – 72 уд./хв., ритмічний, АТ – 90/60 мм рт. ст. Легені та серце – без патологічних відхилень. Живіт м'який, без болю, печінку пальпаторно не збільшено. Симптом Хвостека негативний. Щитоподібна залоза – нормальних розмірів, периферичні лімфовузли не збільшено. Статевий розвиток: Ах1,Р1,Ма2,Ме1 (за Таннером – 2-а стадія).

Лабораторні показники: у крові кальцій іонізований – 0,71 ммоль/л, кальцій загальний – 1,6 ммоль/л, фосфор – 3,33 ммоль/л, калій – 4,5 ммоль/л, натрій – 136 ммоль/л. Рівень кальцію у добовій сечі знижено. Глікемія о 8.00 – 6,0 ммоль/л, о 12.00 – 4,8 ммоль/л, глікований гемоглобін (HbA1c) – 5,4%. Білірубін, трансамінази, білки крові, сечовина, креатині – у межах норми.

Гормональне обстеження: С-пептид – 2,67 нг/мл (норма – 0,5-3,2 нг/мл), АКТГ – понад 1250 нг/мл (норма – 0-46 нг/мл), вільний кортизол у добовій сечі – 142,2 мкг/мл (норма – 58-403 мкг/мл), паратгормон – менше від 0,2 нг/мл (норма – 15-65 нг/мл), пролактин – 6,5 нг/мл (норма – 2,6-18 нг/мл), естрадіол – 15 пг/мл (норма – 25-410 пг/мл). Через виражену затримку росту дослідили соматотропну функцію гіпофіза. Соматотропний гормон: нічний пік – 0,501 мМО/мл, після приймання клонідину – через 30 хвилин 0,2 мМО/мл, через 60 хвилин 0,36 мМО/мл, через 90 хвилин 0,17 мМО/мл, інсуліноподібний чинник росту (ІЧР-1) – 103,91 нг/мл (вікова норма – 261-1096 нг/мл). Для уточнення причини затримки статевого розвитку (вторинного гіпогонадізму) проведено пробу з дифереліном 0,1 мг: перед пробою ЛГ – 3,49 мМО/мл (вікова норма – 0,28-29,38 мМО/мл), ФСГ – 3,95 мМО/мл (вікова норма – 1,02-9,24 мМО/мл), після проби ЛГ 8,54 мМО/мл, ФСГ – 5,81 мМО/мл. Результати проби оцінено як негативні, оскільки не відбулося пубертатного підйому рівнів ЛГ і ФСГ після стимуляції. ТТГ – 2,74 мМО/мл (норма – 0,35-4,94 мМО/мл), вільний T_4 – 1,1 нг/дл (норма – 0,8-2,0 нг/дл), АтТПО відсутні.

Інструментальні обстеження: кістковий вік відповідає 11 рокам. За даними УЗД органів черевної порожнини виявлено ознаки жирового гепатозу, УЗД щитоподібної залози – патології не виявлено, УЗД органів малого таза – розміри матки та яєчників зменшені і відповідають

віку 10-11 років. МРТ головного мозку патології не виявила.

Консультації фахівців: офтальмолог – ускладнена катаракта обох очей, невролог – нейро-сенсорна глухість.

За результатами обстеження пацієнтці виставлено діагноз: АПС 1-го типу – первинна хронічна надниркова недостатність, неповна компенсація, первинний гіпопаратиреоз у стані декомпенсації, аутоімунний гіпофізит, вторинний гіпогонадізм, соматотропна недостатність. Гіпофізарний субнаїзм. Ускладнена катаракта обох очей. Нейросенсорна глухість. Ожиріння (ІМТ – 25,7 кг/м²) поєданого генезу – аліментарне, ендокринне. Неалкогольна жирова хвороба печінки.

Дівчинці призначено лікування: малокалорійна дієта, адекватна фізична активність. Гідрокортизон о 6.00 – 15 мг, о 12.00 – 5 мг, дексаметазон – 0,25 мг о 22.00, флудрокортизон – 0,05 мг двічі на день. Препарати кальцію – 2000 мг/добу, холекальциферол – по 200 МО тричі на добу, альфакальцидол – по 0,25 мкг/кг 4 рази на добу. Препарати соматотропіну – 0,03 мг/кг/добу (1,6 мг) підшкірно перед сном, естрадіолу валерат – 2,5 мг/добу.

Впродовж динамічного спостереження пацієнтка відзначала поліпшення загального стану, пігментація зникла, потреба у підсолюванні їжі також. Через 2 місяці на тлі лікування рівень АКТГ знизився до 9,1 пг/мл (норма 8,3-57,8 пг/мл), рівень вільного кортизолу у добовій сечі збільшився до 232,2 мкг/добу (норма – 58-403 мкг/добу), вміст іонізованого кальцію склав 0,92 ммоль/л (норма 1,13-1,32 ммоль/л), фосфору – 2,41 ммоль/л (норма 0,95-1,83 ммоль/л). Проведено корекцію дози препаратів кальцію – збільшено до 3000 мг/добу. Після спроби замінити вечірню дозу дексаметазону на гідрокортизон у дитини знову збільшився рівень АКТГ, що змусило повернутися до попередньої комбінації глюкокортикоїдних препаратів. Контрольне обстеження через 3 місяці виявило рівень іонізованого кальцію 1,0 ммоль/л, фосфору – 1,9 ммоль/л.

Особливістю даного клінічного випадку була відсутність слизово-шкірного кандидозу у весь період спостереження, хоча, за даними більшості дослідників, він є одним із перших і частих проявів АПС-1 (до 75%), а також наявність аутоімунного гіпофізиту із соматотропною та гонадотропною недостатністю.

ВИСНОВКИ

1. Поліморфізм клінічних проявів АПС 1-го типу підкреслює необхідність регулярного моніторингу стану ендокринних залоз у пацієнтів із діагностованим АПС.

2. Спираючись на загальні принципи діагностики та лікування, не слід забувати, що кожен пацієнт з АПС 1-го типу є унікальним і вимагає індивідуального підходу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Sougioultzoglou F.* Coincidence of high antiislet and antithyroid autoantibody titles in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes / F. Sougioultzoglou, A. Falorni, G. Kassi et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2005. – Vol. 113 (2). – P. 85-89.
2. *Hansen P.A.* Prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes / P. Hansen, F.N. Bennedbaek, M. Hoier-Madsen et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 148 (2). – P. 245-251.
3. *Симптомы и синдромы в эндокринологии* / под ред. Ю.И. Караченцева. – 1-е изд. – Х.: ООО "С.А.М.", Харьков, 2006. – С. 27-28.
4. *Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю. и др.* Клинический полиморфизм аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // *Проблемы эндокринологии.* – 2005. – Т.51, № 5. – С.22-26.
5. *Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.* Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2068-2079.
6. *Sperling M.A.* *Pediatric Endocrinology.* – Philadelphia: Saunders, Second Edition, 2002. P. 416-417, 423.
7. *Фадеев В.В., Шевченко И.В., Мельниченко Г.А.* Аутоиммунные полигланулярные синдромы / *Проблемы эндокринологии.* – 1999. – Т.45, № 1. – С.47-54.
8. *Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И.* Руководство по внутренним болезням. Болезни органов эндокринной системы. – М.: Медицина, 2000. – С. 535-541.
9. *Эндокринология* / под ред. Балаболкина М.И. // <http://med-lib.ru/encik/endok/part5-4.shtml>.

10. *Свириденко Н.Ю., Брижан М.В., Александрова Г.Ф.* Аутоиммунный полигланулярный синдром 2-го типа: типичные затруднения диагностики и лечения // *Медицинский научный и учебно-методический журнал.* – 2004. – № 18. – С. 97-99.
11. *Kumar P.G., Laloraya M., She J.X.* Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE) // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2002. – Vol. 31. – P. 321-338.
12. *Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M.* Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // *Medicine (Baltimore)* 1981. – Vol. 60. – P. 355-362.

РЕЗЮМЕ

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1-го типа у ребенка

Н.Б. Зелинская, Н.Л. Погадаева, Л.В. Нифонтова, Е.В. Глоба

В статье описан случай аутоиммунного полигланулярного синдрома 1-го типа у ребенка. Указана последовательность развития эндокринных нарушений и трудности в диагностике и лечении. Особенностью случая является наличие у ребенка аутоиммунного гипопизита с дефицитом гормона роста и отсутствие наиболее частого компонента аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа – кожного-слизистого кандидоза.

Ключевые слова: аутоиммунный полигланулярный синдром, дети.

SUMMARY

Autoimmune polyglandular syndrome, type 1 in a child

N. Zelinska, N. Pogadayeva, L. Nifontova, E. Globa

The article presents a case of autoimmune polyglandular syndrome, type 1 in a child. Sequence of development of endocrine violations and complication in diagnostics and treatment are shown. The peculiarity of case is a presence of autoimmune hypophysitis with growth hormone deficiency and absence of the most frequent component of autoimmune polyglandular syndrome, type 1 – mucocutaneous candidiasis.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome, children.

Дата надходження до редакції 17.02.2012 р.