

*А.В. Солнцева<sup>1</sup>, О.А. Минкевич<sup>2</sup>, А.В. Сукало<sup>1</sup>*

## **Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа у детей: клинико-гормональные особенности**

*Белорусский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
2-я ДКБ г. Минска<sup>2</sup>*

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой первичное поражение 2 и более периферических эндокринных желез с развитием их недостаточности. В педиатрической практике преимущественно диагностируется АПС 1 типа. Знание последовательности развития полигландулярных синдромов имеет важное практическое значение, поскольку позволяет целенаправленно проводить обследование лиц, имеющих заболевание, которое может быть частью сочетанных аутоиммунных эндокринопатий. В статье представлены типичные и нетипичные клинические признаки АПС 1 типа, а также анализ 7 случаев заболевания АПС-1 у детей. Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, гипокортицизм, надпочечник.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой первичное поражение 2 и более периферических эндокринных желез с развитием их недостаточности. АПС часто сочетаются с аутоиммунными заболеваниями неэндокринных органов [2, 5]. Аутоиммунная природа АПС определяется наличием лимфоцитарной инфильтрации тканей, выявлением циркулирующих органоспецифических антител и изменений клеточного звена иммунитета. На основании генетических, иммунологических и клинических особенностей различают АПС 1 и 2 типов [5].

В педиатрической практике преимущественно диагностируется АПС 1 типа (АПС-1), что обусловлено более ранним проявлением заболевания с пиком манифестации в 12 лет [2, 3]. Число известных случаев этого синдрома в детском возрасте невелико [1, 2]. Эта редкая патология с относительно высокой частотой встречается в финской популяции (1:25000), среди иранских евреев (1:9000) и сардинцев (1:14000), что связано с длительной генетической изолированностью данных народов. АПС-1 несколько чаще наблюдается у мужчин (соотношение 1,4:1) [2].

АПС-1 — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования или, встречающееся реже, спорадическое, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (AIRE) [5]. Ген расположен на хромосоме 21q22.3, состоит из 14 экзонов и преимущественно экспрессируется в тимусе. В настоящее время установлено более 50 мутаций данного гена. Самыми распространенными являются R257X, 109del13, R139X. Эти мутации затрагивают области гена, которые ответственны за формирование ДНК-связывающих доменов [1, 5]. Ассоциация АПС-1 с галотипами HLA отсутствует [2].

Характерными признаками АПС-1 являются слизисто-кожный кандидоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) и гипопаратиреоз [3]. Клинические фенотипы при данном синдроме гетерогенны и не исчерпываются этими симптомами. Классической триаде заболевания могут сопутствовать первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет 1 типа [2, 5]. Среди неэндокринных заболеваний при АПС-1 выявляются алопеция, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит Ig A, бронхиальная астма, гломерулонефрит [2, 5].

Комбинация симптомов, сроки проявления и степень их выраженности при АПС-1 у детей значительно варьируют. В большинстве случаев дебют заболевания сопровождается развитием кожно-слизистого кандидоза в первые 10 лет жизни, чаще сразу после рождения ребенка [3, 5]. При этом отмечается поражение слизистых ротовой полости, гениталий, кожи, ногтей, реже в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, дыхательные и мочевыводящие пути [2]. На фоне кандидоза у 84% пациентов диагностируют гипопаратиреоз, который обычно развивается в первую декаду жизни ребенка. Клинические проявления гипопаратиреоза разнообразны: от характерных парестезий и мышечных судорог до развития приступов сходных с эпилепсией. Первичный гипокортицизм длительное время протекает в латентной форме и манифестирует у большинства пациентов в течение второго десятилетия жизни острой надпочечниковой недостаточностью.

В работе Е.М. Орловой и соавторов указывается на высокую частоту (26%) нетипичных клинических признаков АПС-1 в детском возрасте [1]. Первыми проявлениями АПС-1 у детей могут быть не только классические симптомы заболевания (кандидоз, гипопаратиреоз, ХНН), но и более редкие. В связи с этим особую актуальность в педиатрической практике приобретает ранняя диагностика дополнительных компонентов АПС-1 (первичного гипогонадизма, витилиго, алопеции, мальабсорбции, аутоиммунного гепатита и др.) с целью своевременной верификации надпочечниковой недостаточности, острая манифестация которой может стать для ребенка летальной.

Учитывая редкую встречаемость, клиническое разнообразие проявлений и сложность диагностики АПС-1 у детей представим анализ случаев заболевания у 7 больных, находившихся на лечении в Республиканском детском эндокринологическом центре на базе 2 городской детской клинической больницы г. Минска.

#### Материал и методы

Условием для клинической постановки диагноза являлось наличие у пациентов 2 из 3 классических симптомов АПС-1: кожно-слизистого кандидоза, гипопаратиреоза и ХНН. В наше обследование мы также включили больных с изолированным первичным гипокортицизмом.

Лабораторное подтверждение диагноза включало в себя определение общих анализов крови и мочи, биохимических показателей (калий, натрий, кальций общий и ионизированный, фосфор, билирубин, щелочная фосфатаза, трансаминазы, общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза), кислотно-основное состояние, выполнение гормонального обследования (тиреотропный гормон, свободный тироксин, титры антител к тиреоидной пероксидазе, паратгормон, инсулин, С-пептид, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ)), посевы различных сред на кандиды. Для уточнения причины отставания в росте определяли костный возраст по методу Greulich-Pyle, уровень инсулиноподобного фактора роста 1. С целью выявления первичного гипогонадизма выполняли контроль показателей тестостерона, гонадотропных гормонов. Проводились ультразвуковые исследования органов брюшной полости, щитовидной железы, яичек, сердца, компьютерная томография надпочечников.

При наличии специальных показаний спектр выполняемых исследований расширялся с привлечением других специалистов (гематологов, гепатологов, гастроэнтерологов, офтальмологов, неврологов, дерматологов).

#### Результаты и обсуждение

Возраст обследованных пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 1 года 4 месяцев до 14 лет. Несмотря на данные литературы о несколько более частой встречаемости данной патологии у лиц мужского пола [2], в нашем исследовании все 7 случаев наблюдались у мальчиков, что могло быть обусловлено малой выборкой больных. Отягощенный семейный анамнез установлен только у 1 пациента с ранним дебютом изолированной ХНН в 1 год 6 месяцев.

У обследованных больных клинические проявления соответствовали классическим критериям АПС-1 только в 3 случаях, т.е. в картине заболевания присутствовало не менее 2 типичных признаков, достаточных для постановки диагноза. У 2 больных отмечалось сочетание ХНН и кандидоза, в 1 случае наблюдалась классическая триада симптомов АПС-1. При этом проявления кандидоза отличались полиморфизмом. У 1 пациента кандидоз имел тяжелое рецидивирующее течение с поражением слизистых полости рта и мочевыводящего тракта и требовал постоянной системной противогрибковой терапии, у 2 других – отмечался только онихомикоз. Клиническими признаками гипопаратиреоза являлись периодические парестезии и мышечные судороги.

Анализ последовательности развития клинических симптомов АПС-1 у обследованных нами детей показал, что первым проявлением полигландулярного синдрома явилось развитие ХНН. Первичный гипокортицизм в 2 случаях манифестировал острой надпочечниковой недостаточностью на фоне перенесенной вирусной инфекции, у 1 пациента родители отмечали постепенное нарастание признаков заболевания. Установленный нами порядок появления клинических симптомов АПС-1 не являлся типичным [5] и мог быть связан с малым количеством больных,

включенных в исследование. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Клинический признак	Число больных
ХНН	7
Кожно-слизистый кандидоз	3
Гипопаратиреоз	1
Гнездная алопеция	3
Витилиго	1
Седые волосы	1
Гепатит аутоиммунный	1
Анемия нормохромная 1 степени	2
Мегалобластная анемия	1
Нейродермит/атопический дерматит	2
Гастродуоденит	3
Начальная катаракта	1
Дополнительная хорда левого желудочка	2

У 2 больных с АПС-1 отмечалось сочетание классических симптомов заболевания с другими аутоиммунными неэндокринными нарушениями: гнездной алопецией, аутоиммунным гепатитом.

У 4 пациентов, включенных в исследование, присутствовал 1 из 3 основных признаков АПС-1, который был представлен ХНН. У 1 больного из этой группы имела место комбинация первичного гипокортицизма, гнездной алопеции, седых волос и витилиго, что указывало на наличие аутоиммунного компонента в развитии надпочечниковой недостаточности и вероятность поражения других периферических эндокринных желез с последующим развитием полигландулярного синдрома.

У всех наших пациентов помимо типичных клинических проявлений наблюдались и дополнительные симптомы (табл.2). У 5 обследованных выявлено отставание в росте от ростового генетического коридора (от-1 до-3 сигмальных отклонений), которое в половине случаев сочеталось с задержкой костного возраста относительно хронологического на 1,5 – 3 года. В 2 случаях отмечено развитие нормохромной анемии 1 степени, связанное с декомпенсацией надпочечниковой недостаточности на момент обследования. У 3 пациентов диагностирован по данным ФГДС хронический гастродуоденит, протекавший без выраженной клинической симптоматики. У больного с классической триадой АПС-1 наблюдалось сочетание с начальной катарактой и мегалобластной анемией.

Таблица 2

Клиническая картина у обследованных больных

Пациент	Возраст манифестации	Основной признак	Дополнительные признаки
А	14 лет	ХНН	Анемия 1 степени, гнездная алопеция, витилиго, волосы, нейродермит, гастродуоденит
К	6 лет 2 месяца	ХНН	Анемия 1 степени
В	1 год 4 месяца	ХНН	Отставание в росте, атопический дерматит
У	1 год 6 месяцев	ХНН	Отставание в росте и костном возрасте, токсико-метаболическая энцефалопатия, дополнительная левая желудочка
Г	9 лет 2 месяца	ХНН, кандидоз	Отставание в росте, гастродуоденит
М	8 лет 4 месяца	ХНН, гипопаратиреоз, кандидоз	Гнездная алопеция, начальная катаракта, мегалобластная анемия, выраженное отставание и костном возрасте, гастродуоденит
С	7 лет	ХНН, кандидоз	Гепатит аутоиммунный, гнездная алопеция, дополнительная хорда левого желудочка, отставание в росте

Среди показателей гормонального статуса у всех обследованных больных отмечались нормальные уровни тиреотропного гормона от 1,44 до 3,22 мкМЕ/мл (норма 0,27-4,2), Т4 свободного от 14,1 до 21,4 пмоль/л (норма 12,0-22,0), антител к тиреоидной пероксидазе от 3 до 7,9 (норма 0-50), инсулина от 67,4 до 100,1 пмоль/л (норма 30-170), С-пептида от 433,4 до 515,36 пмоль/л (норма 160-1110), паратгормона от 17,0 до 25,4 пг/мл (15-65). При первичном лабораторном обследовании пациента с клиническими проявлениями гипопаратиреоза на фоне АПС-1 были выявлены низкие показатели общего и ионизированного кальция, высокий уровень фосфора в крови, низкий уровень паратгормона (5,34 пг/мл при норме 15-65 пг/мл). На фоне приема препаратов витамина D3 и кальция (суточная доза активного кальция 2,0 г) отмечалось улучшение состояния ребенка с прекращением судорог, нормализация уровня кальция.

Уровни инсулиноподобного фактора роста у пациентов с отставанием в росте соответствовали нормальным возрастным значениям.

У обследованных нами больных первичные показатели суточного профиля кортизола были значительно ниже нормы и колебались 800 от 32,4 до 74,7 нмоль/л; 1400 от 25,6 до 43,1 нмоль/л; 1800 от 24,5 до 34,2 нмоль/л (норма

180-650), что было характерно для надпочечниковой недостаточности. На фоне заместительной терапии глюкокортикоидами (кортизона ацетат 25 мг) в суточной дозе от 0,67 до 2,8 мг/кг наблюдалась нормализация уровней кортизолемии в течение суток. Базальные концентрации АКТГ, взятые на фоне гормональной терапии, варьировали от 15,9 нг/мл до 29,8 нг/мл и соответствовали показателям нормы (10-50 нг/мл).

Всем пациентам выполнены ультразвуковая и компьютерная визуализация надпочечников. У 6 больных отмечено уменьшение размеров обоих надпочечников по сравнению с нормой при наличии неизменной структуры. Ультразвуковая картина при исследовании щитовидной железы у всех обследованных соответствовала нормальным возрастным показателям.

При проведении у 4 больных ультразвукового обследования яичек выявлены нормальная структура и экзогенность гонад с уменьшением в половине случаев их размеров. При этом уровни тестостерона и гонадотропных гормонов у этих пациентов соответствовали показателям возрастной нормы.

Знание последовательности развития полигландулярных синдромов имеет важное практическое значение, поскольку позволяет целенаправленно проводить обследование лиц, имеющих заболевание, которое может быть частью сочетанных аутоиммунных эндокринопатий [3].

Таким образом, 4 пациента, включенных в наше исследование, с неполными клиническими признаками АПС-1 нуждаются в дальнейшем динамическом наблюдении с учетом возможного формирования у них других аутоиммунных заболеваний.

Выводы:

1. Общепринятыми клиническими критериями диагноза АПС 1 типа являются: кандидоз, гипопаратиреоз и ХНН [2, 3, 4].
2. Проявления АПС 1 типа у детей полиморфны и включают в себя аутоиммунное поражение ряда эндокринных и неэндокринных органов, что связано с мутацией белка аутоиммунного регулятора [1].
3. Для диагностики нетипичных случаев заболевания у детей необходимо рекомендовать расширение клинических критериев диагностики АПС 1 типа, внедрение молекулярно-генетического метода диагностики в педиатрическую практику, динамическое наблюдение за больными с неполными клиническими формами синдрома с целью ранней диагностики и своевременной коррекции гормональных нарушений [1, 5].

Литература

1. Орлова, Е.М., Букина, А.М., Захарова, Е.Ю. и др. Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа. Роль молекулярно-генетической диагностики // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51, № 5. – С.22-26.
2. Фадеев, В.В., Шевченко, И.В., Мельниченко, Г.А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т.45, № 1. – С.47-54.
3. Эндокринология. / Под ред. Н. Лавина. М.: Практика, 1999.-С. 191-200, 249-253.

4. Pediatric Endocrinology: physiology, pathophysiology, clinical aspects / ed. by J. Bertrand, R.Rappaport, P.C.Sizonenko. Baltimore: Williams& Wilkins, Second Edition, 1993. P. 561-563.
5. Sperling, M.A. Pediatric Endocrinology. – Philadelphia: Saunders, Second Edition, 2002. P. 416-417, 423.