

УДК 616-097-053.1/2:612.017.1:616.438/.45-097-053.1

**А.В. Бондаренко<sup>1,2</sup>, Л.І. Чернишова<sup>1,2</sup>,  
А.М. Гильфанова<sup>1</sup>, Л.Д. Ніконець<sup>3</sup>, С.О. Шарапова<sup>4</sup>**

## **Аутоімунний полігландулярний синдром I типу як первинний імунодефіцит: спектр клінічних проявів**

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Київський міський дитячий центр клінічної імунології, Київська міська дитяча клінічна лікарня №1, Україна

<sup>3</sup> Чернігівська міська дитяча поліклініка, Україна

<sup>4</sup> Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології, м. Мінськ, Білорусь

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.3(83):84-90; doi 10.15574/SP.2017.83.84

Аутоімунний полігландулярний синдром I типу (АПС-1) — це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з мутацією гена аутоімунної регуляції (AIRE), наслідком чого є аутоімунні атаки з руйнуванням різних органів-мішеней. У статті наведені сучасні уявлення про етіологію і патогенез АПС-1, а також спектр клінічних проявів синдрому на основі даних літератури і власних спостережень. Описані клінічні випадки ілюструють фенотипову варіабельність захворювання, у тому числі з можливою відсутністю типових проявів синдрому. Молекулярно-генетичні методи дозволяють розширити діагностичні критерії і здійснювати ранню діагностику цієї патології, особливо в атипичних випадках.

**Ключові слова:** первинний імунодефіцит, аутоімунітет, поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія.

### **Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED) as Primary Immunodeficiency: Spectrum of Clinical Manifestations**

**A. Bondarenko<sup>1,2</sup>, L. Chernyshova<sup>1,2</sup>, A. Hilfanova<sup>1</sup>, L. Niconez<sup>3</sup>, S. Sharapova<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv Municipal Children's Centre of Clinical Immunology, Kyiv Municipal Children's Clinical Hospital No. 1, Ukraine

<sup>3</sup>Chernigiv Municipal Children's Outpatient Department, Ukraine

<sup>4</sup>Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology under the Ministry of Healthcare of Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Autoimmune polyglandular syndrome type I (APS-1) is a rare autosomal recessive disorder caused by mutation in the autoimmune regulation gene (AIRE), resulting in autoimmune attacks to the various target organs. The article presents the current understanding of the etiology and pathogenesis of APS-1, as well as the spectrum of clinical manifestations of the syndrome based on literature overview and our own clinical observations. The described clinical cases illustrate the phenotypic variability of the disease, including the possible failure of the typical manifestations. Molecular genetic methods allow to extend the diagnostic criteria and make the early diagnosis possible, especially in atypical cases.

**Key words:** primary immunodeficiency, autoimmunity, polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy.

### **Аутоімунний полігландулярний синдром I типа как первичный иммунодефицит: спектр клинических проявлений**

**А.В. Бондаренко<sup>1,2</sup>, Л.І. Чернышова<sup>1,2</sup>, А.М. Гильфанова<sup>1</sup>, Л.Д. Ніконець<sup>3</sup>, С.А. Шарапова<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевский городской детский центр клинической иммунологии, Киевская городская детская клиническая больница №1, Украина

<sup>3</sup> Черниговская городская детская поликлиника, Украина

<sup>4</sup> Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології, г. Мінськ, Беларусь

Аутоімунний полігландулярний синдром I типа (АПС-1) — это редкое аутосомно-рецесивное заболевание, обусловленное мутацией гена аутоиммунной регуляции (AIRE), следствием чего являются аутоиммунные атаки с разрушением различных органов-мишеней. В статье приведены современные представления об этиологии и патогенезе АПС-1, а также спектр клинических проявлений синдрома на основе данных литературы и собственных наблюдений. Описанные клинические случаи иллюстрируют фенотипическую вариабельность заболевания, в том числе с возможным отсутствием типичных проявлений синдрома. Молекулярно-генетические методы позволяют расширить диагностические критерии и осуществлять раннюю диагностику этой патологии, особенно в атипичных случаях.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, аутоиммунитет, полиендокринопатия, кандидоз, ектодермальна дистрофія.

### **Вступ**

Аутоімунний полігландулярний синдром I типу (Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1, APS-1, АПС-1), або аутоімунна поліендокринопатія-кандидоз-ектодермальна дистрофія (auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, APECED) — це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, пов'язане з мутацією гена аутоімунної регуляції (AIRE), розміщеного на хромосомі 21q22.3 [10]. Ген AIRE складається з 14 екзо-

нів, що охоплюють 11,9 Кб геномної ДНК, і кодує білок з 545 амінокислот з молекулярною масою 58 кДа, який працює як «некласичний фактор транскрипції в пов'язаних з імунітетом органах» [3]. AIRE (аутоімунний регулятор) є багатодоменним білком, що виконує основну функцію в тимусі і, можливо, у вторинних лімфоїдних органах: регулювання, особливо в сенсі активації, процесу транскрипції генів в клітинних лініях, призначених для презентації аутоантигенів до дозрівання Т-лімфоцитів.

Апоптоз клітин, що несуть рецептори Т-лімфоцитів з критичною спорідненістю до аутоантигенів, запобігає виходу аутореактивних клонів і являє собою простий та ефективний механізм підтримання імунологічної толерантності [14]. Імунологічно АРЕСЕСД характеризується клітинно- і/або антитілоопосередкованою аутоатакою з руйнуванням органів-мішеней [12]. Майже всі тканини й органи можуть бути мішенню для аутоімунних атак, що призводить до широкого спектра клінічних ознак [6]. Прояви шкірно-слизового кандидозу є наслідком вироблення антицитокінових антитіл, анти-IL-17A, анти-IL-17F або анти-IL-22 [7]. Таким чином, АРЕСЕСД є антицитокіновим аутоантитіло-асоційованим імунодефіцитом, що внесений до класифікації первинних імунодефіцитів у розділі порушення імунної регуляції [15]. Серед імунологічних порушень описані також дефіцит IgG2, дефіцит IgA, гіпогаммаглобулінемія [12]. АРЕСЕСД являє собою парадигму генетично детермінованого системного аутоімунного ураження [3] і, по суті, є хворобою «самознищення».

На даний час зареєстровано понад 70 різних мутацій гена AIRE. Спорадичні випадки АРЕСЕСД описані в усьому світі, проте відносно висока частота спостерігається в генетично ізольованих популяціях (іранські євреї, фіни, сардинці, норвежці, жителі деяких регіонів Італії) [11]. Широка фенотипова варіабельність, що характеризує АРЕСЕСД, не корелює з генотипом AIRE, за винятком пацієнтів зі шкірно-слизовим кандидозом [7]. Фенотип захворювання різний навіть у сиблінгів з однаковою мутацією. Тому, як і для інших моногенних захворювань, фенотипова мінливість синдрому може бути результатом складної взаємодії між декількома генетичними (HLA генотип), епігенетичними (інфекційні тригери тощо), імунологічними (ауто толерантність, у т.ч. периферичні її механізми, активність НК-клітин) та/або екологічними факторами.

Зазвичай АРЕСЕСД дебютує у дитячому і підлітковому віці, хоча описані випадки маніфестації у дорослих. Ознаки захворювання з'являються поступово, інколи між проявами окремих компонентів синдрому минають роки і десятиліття [6,12]. Послідовності виникнення компонентів синдрому не існує. Клінічний діагноз ґрунтується на наявності двох із трьох класичних компонентів: хронічного шкірно-слизового кандидозу, гіпопаратиреозу та хронічної наднирникової недостатності

(хвороба Аддісона) [1,2]. Для діагностики достатньо наявності хоча б однієї з цих ознак, якщо є сиблінг зі встановленим аутоімунним полігландулярним синдромом I типу. На додаток до основної тріади, спектр мінорних проявів може включати ектодермальну дистрофію, інші ендокринопатії, такі як гіпергонадотропний гіпогонадізм, інсулін-залежний діабет, аутоімунний тиреоїдит та пітуїтарна дисфункція. Більше того, можуть бути присутні гастроінтестинальні розлади (хронічний атрофічний гастрит, перніціозна анемія, мальабсорбція, аутоімунний гепатит та холелітіаз), шкірні захворювання (вітільго, алопеція, оніходистрофія), кератокон'юнктивіт, аспленія [5]. Більш рідкісні прояви захворювання включають імуноопосередковане ураження центральної та периферичної нервової системи (хронічну запальну демієлінізуючу полінейропатію, синдром зворотної задньої енцефалопатії) [4], тубулоінтерстиційний нефрит, аутоімунний бронхіоліт, зворотню метафізарну дисплазію, гіпокаліємію та гіпертензію [9]. У пацієнтів з АРЕСЕСД також описані такі клінічні знахідки, як церебральна кальцифікація, помутніння рогівки, катаракта, порушення зору, аутоімунна ретинопатія, гіпоплазія зубної емалі, аномалії церебральних судин [8]. Більшість проявів АРЕСЕСД корелюють зі специфічними аутоантитілами.

Молекулярний аналіз AIRE може допомогти підтвердити клінічний діагноз, зокрема в тих випадках, коли захворювання має атипові прояви [5]. Нейтралізуючі антитіла проти IFN- $\omega$  та IFN- $\alpha$  є біомаркерами, що виявляються у більшості пацієнтів у дуже ранній стадії, часто до настання будь-якого клінічного прояву. Нещодавно вони були включені в діагностичні критерії даного імунодефіциту [5].

Особи з аутоімунним поліендокринним синдромом I типу є пацієнтами відразу декількох вузьких спеціалістів залежно від наявних компонентів синдрому: ендокринологів, імунологів, дерматологів, гематологів, гастроентерологів тощо. Педіатри, дерматологи, імунологи повинні знати про це захворювання, оскільки рання діагностика має вирішальне значення в запобіганні небезпечних для життя ендокринологічних порушень. Однак у вітчизняній літературі існують поодинокі описання даного синдрому. Наводимо власні спостереження типового й атипового випадків аутоімунного поліендокринного синдрому I типу.

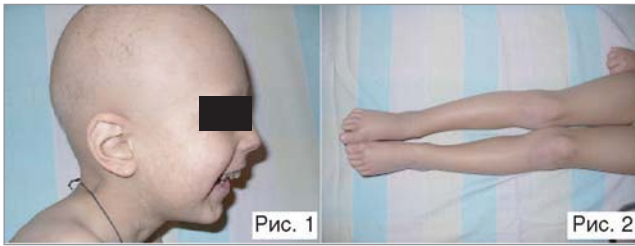
**Клінічний випадок 1**

*Дівчинка А.*, мешканка Донецької області України, народилася від другої вагітності (перша вагітність — спонтанний аборт), перших фізіологічних пологів у не близькоспорідненому шлюбі. З 3-річного віку відмічалась оніходистрофія великих і вказівних пальців обох рук, при мікологічному дослідженні збудника не виявлено. До 8 років росла і розвивалась відповідно до віку, епізодично хворіла на ГРЗ. З 8 років почала непокоїти слабкість, кволість, зниження апетиту, періодично — лихоманки неясного генезу, що добре купірувалися призначенням пеніциліну, але відновлювалися через декілька днів після відміни антибактеріальної терапії. У цей самий період виявлено підвищення рівня трансаміназ і білірубину, маркери вірусних гепатитів — негативні. У віці 8,5 року розвинулась тотальна алопеція, випадіння брів та вій, одночасно відмічався гострий вульвовагініт, при фіброгастроуденоскопії — поверхневий гастродуоденіт з ознаками хронічного запалення. У 9 років при УЗ-дослідженні виявлено аспленію, що могла б пояснити епізоди лихоманок, ймовірно зумовлених бактерієміями. У зв'язку з аспленією дитячими імунологами були рекомендовані додаткові щеплення — проти пневмокока та гемофільної інфекції типу b. Після проведення додаткових щеплень епізоди лихоманок припинилися. З 9-річного віку дівчинка практично зупинилась у фізичному розвитку, значно знизився апетит, з'явилися виразна слабкість, відмічалось декілька епізодів судомного синдрому із втратою свідомості. При лабораторному обстеженні у зв'язку із втратами свідомості виявлялась гіпоглікемія, що купірувалась введенням розчинів глюкози. Зрештою у віці 11 років діагностовано хронічну наднирникову недостатність. На тлі замісної терапії преднізолоном та кортінефом стан значно покращився: з'явився апетит, протягом року виросла на 12 см, відмічено відновлення росту волосся на голові, вій і брів. З 13-річного віку періодично відмічається кандидоз язика і статевих органів. У дівчинки відмічається затримка статевого дозрівання. При поглибленому обстеженні виявлено ектодермальну дисплазію рогівки обох очей, гіперпігментацію шкіри, зменшення у розмірах щитовидної залози та відсутність при УЗД лівого наднирника. Результати рутинних імунологічних тестів (рівень сироваткових імуноглобулінів, НСТ-тест, активність фагоцитозу, субпопуляції лімфоцитів крові) у дівчин-

ки виявилися нормальними. Поєднання хронічної наднирникової недостатності, рецидивного шкірно-слизового кандидозу і проявів ектодермальної дисплазії дозволили запідозрити аутоімунний поліендокринний синдром I типу. При молекулярно-генетичному обстеженні виявлено гомозиготну мутацію R257X гена AIRE (Москва, Росія). У даному випадку захворювання мало типовий перебіг, у дівчинки спостерігались два з трьох великих критеріїв синдрому APESCED, хоча первинно захворювання маніфестувало з проявів ектодермальної дисплазії (оніходистрофія) у ранньому дитячому віці, згодом доповненої тотальною алопецією. Прояви шкірно-слизового кандидозу приєдналися значно пізніше. Особливістю випадку є природжена аспленія, яка модифікувала інфекційний синдром.

**Клінічний випадок 2**

*Хлопчик М.* народився від I вагітності та I пологів у не близькоспоріднених батьків, які проживали в одному регіоні (Чернівецькій області України) та мали віддаленими предками гуцулів з різних частин Карпат. Антропометричні показники нормальні, за винятком розміру голови, що дорівнював окружності грудної клітки — 34 см. На другу добу з'явилась жовтяниця, розцінена як кон'югаційна (максимальний рівень загального білірубину 204мкмоль/л), що утримувалась протягом місяця; дитина отримувала фототерапію. Грудне вигодовування ініційоване на 2 добу; БЦЖ-імунізація на 7 добу у день виписки. У ранньому неонатальному періоді дебютував геморагічний синдром у вигляді носових кровотеч, різкого подовження часу згортання крові, протягом першого місяця життя відмічалось два епізоди шлункової кровотечі, а у 1,5 місяці — субарахноїдальний та субдуральний крововиливи лівої гемісфери. Дитина потребувала інтенсивної терапії у відділенні інтенсивної терапії протягом дев'яти днів, а у подальшому тривалої реабілітації у відділенні неврології у зв'язку з правобічним спастичним геміпарезом та затримкою психомовного розвитку. У віці двох місяців виявлено цитолітичний синдром, розцінений як фетальний гепатит, однак маркери інфекційних збудників були негативними. Паралельно маніфестував шкірний синдром: розпочалось активне випадіння волосся, з 6 місяців відмічались прояви себорейного та atopічного дерматиту, а ближче до року помітними стали порушення пігментації — ділянки депігментації



чергувались з ділянками пігментації у вигляді «бризк бруду» (рис. 1). До 4-річного віку у дитини діагностовано ангідротичну ектодермальну дисплазію з порушенням терморегуляції та пігментації (строката грифельно-сіра шкіра з коричневим відтінком), тотальну алопецію з мадарозом, виражений ксероз зі зниженою еластичністю, гіперкератоз долонь і підонш з тріщинами, щільні набряки стоп та гомілок (рис. 2).

З другого року життя відмічалось ураження слизових оболонок: рецидивний блефарокон'юнктивіт, дисфагія, ксеростомія, множинний карієс зубів, що призвів до втрати значної частини молочних зубів до трьох років, хронічний гнійний пансинузит. Пізніше до вказаних симптомів приєднався рецидивний гострий середній отит, кілька епізодів бронхіту, суглобовий синдром у вигляді артропатії правого кульшового суглоба та гомілкових суглобів. У 3,5 року обстежувався у відділенні гнійної хірургії у зв'язку з рецидивним набряком м'яких тканин правої гомілки, розціненим як бешиха. У цьому ж віці вперше оглянутий дитячим імунологом і запідозрено первинний імунодефіцит, однак при рутинному імунологічному обстеженні суттєвих відхилень у показниках імунограми (сироваткові імуноглобуліни, субпопуляції лімфоцитів крові, НСТ-тест, фагоцитоз) не виявлено.

За час спостереження у Київському міському дитячому центрі клінічної імунології у дитини спостерігались підгострий перебіг хронічного пансинуїту з частими рецидивами, хро-



нічний активний гепатит з явищами холестазу, рецидивний афтозний стоматит, тотальне ураження карієсом молочних зубів на тлі ксеростомії, підслизові абсцеси ясен, рецидивний блефарокон'юнктивіт, синдром мальабсорбції, що призвів до білково-енергетичної недостатності III ступеня. Під час поглибленого дослідження виявлено: мікроцефалію, кіфотичну поставу, плосковальгусну стопу, двобічну *coxa valga* (ортопедичний огляд), астигматизм, міопію легкого ступеня (офтальмологічний огляд), неоднорідність та гіперехогенність паренхіми печінки, біліарний сладж на тлі деформації та гіпотонії жовчного міхура (ультразвукове обстеження), поліфекалію та стеаторею I типу (копрограма), зниження рівня еластази калу (41 мкг/г при нормі не менше 200 мкг/г), порушення співвідношення фракцій білірубину при нормальному рівні загального (прямого білірубину 50% від загального), підвищенні лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази, персистуючий цитолітичний синдром (АлАТ підвищений до 5 норм, коефіцієнт де Рітиса >1), періодичне зниження протромбінового індексу (до 70%), подовження активованого часткового тромбoplastинового та протромбінового часу в 4 та 12 разів, відповідно, постійну оксалурию, непостійну гіпокальціємію та гіперфосфатемію, позитивні антинуклеарні антитіла (1:80), зниження рівня С-пептиду (0,45 нг/мл при нормі 0,9–7,1 нг/мл), розцінене як доклінічна стадія цукрового діабету I типу, підвищений рівень вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові (понад 2 норми), субклінічний гіпотиреоз (ТТГ 5,79 мкМО/мл, Т<sub>4</sub> норма), артеріальну гіпотензію, ЕКГ-ознаки гіпертрофії правого шлуночка з помірно порушеною реполяризацією, мінімальну регургітацію на клапані легеневої артерії за даними ЕхоКГ. За допомогою КТ головного мозку з довенним контрастуванням вдалось виявити вроджену патологію мозкових судин: гіпоплазію лівої середньої мозкової артерії та її подвоєння контрлатерально, гіпоплазію правої хребтової артерії (рис.3).

Наступні лабораторні дослідження, проведені хворому, виявились нормальними: маркери вірусних гепатитів, антимітохондріальні, антифосфоліпідні антитіла, концентрація циркулюючих імунних комплексів, фактори згортання VIII та IX, добова екскреція кортизолу із сечею (44,6 мкг/24 год.).

Через підозру щодо імунодефіциту і наявності рецидивних інфекцій протягом року хлопчик отримував замісну терапію внутрішньо-



венними імуноглобуліном, що не вплинуло на основні синдроми захворювання, у тому числі інфекційний. Високі дози урсодезоксихолевої кислоти та адеметіоніну дозволяли утримувати синдром цитолізу на мінімальному рівні.

Проводилась диференційна діагностика з цілим рядом захворювань і синдромів. Так, враховуючи наявність у дитини алопеції, пігментації у вигляді «бризок бруду», швидку втрату молочних зубів, мікроцефалію, спастичний параліч, судоми та розумову відсталість в анамнезі, підозрювався синдром Блоха—Сульцбергера, але чоловіча стать, відсутність бульозної та гіпертрофічної фази під час модифікації шкірного синдрому, відсутність аномалії постійних зубів та характерних уражень очей змусили відхилити цей діагноз. Початок шкірного синдрому на першому півріччі життя за умови нормального стану шкіри при народженні, маніфестація проявів з обличчя та еритеми, подальше формування аплазії потових і сальних залоз, гіперкератозу підошв і долонь, порушення пігментації з розвитком пойкилодермії, дистрофія волосся, ураження зубів, кісткові деформації, анемія змусили проводити диференційну діагностику із синдромом Ротмана—Томсона. Але під час регулярних офтальмологічних оглядів не було виявлено типової для цього захворювання катаракти та фоточутливості; зріст дитини відповідає середнім показникам для відповідних статі та віку, що не характерно для зазначеного синдрому. У хлопчика М. також підозрювався синдром Шегрена: рецидивний блефарокон'юнктивіт розглядався як можливий прояв ксерофтальмії; стоматит, множинний карієс зубів, дисфагія — як наслідки ксеростомії; кірки, контактна кровоточивість, сухий риніт, синуїт з мінімальними виділеннями, трахеобронхіти — сухість слизових; також на користь синдрому свідчили ксеродермія з порушенням потовиділення і пігментації, гіпокінетичний варіант біліарної дисфункції, панкреатит з екзокринною недостатністю, ревматоїдоподібний суглобовий синдром, аутоімунне ураження печінки. Геморагічний синдром у рамках синдрому Шегрена міг пояснюватись вітамін-К-залежним дефіцитом факторів згортання, як наслідок стеатореї та дефіциту жиророзчинних вітамінів. Проте ранній дебют захворювання, негативний тест Ширмера та відсутність маркерних аутоантитіл не давали підстав для підтвердження цього захворювання. Як один із можливих діагнозів розглядався первинний

дефект факторів вродженого імунітету — синдром NEMO, що поряд із важкими інфекціями внутрішніх органів супроводжується ангідротичною ектодермальною дисплазією, однак відносна легкість інфекційного синдрому (відсутність важких інфекцій, ураження лише слизових оболонок) не відповідала даному захворюванню. Вроджена ЦМВ-інфекція, що може дебютувати в неонатальному періоді з геморагічного синдрому та ураження печінки, виключена на підставі серологічних досліджень, метаболічні порушення, такі як глікогенози, галактоземія, тирозинемія — відсутністю гіпоглікемії в анамнезі та характерних фенотипових проявів, первинний біліарний цироз — відсутністю антимитохондріальних антитіл, хвороба Байлера — підвищеним рівнем ГГТП та нормальним рівнем холестерину, муковісцидоз — відсутністю мутацій при молекулярному дослідженні відповідного гена, гемохроматоз — зниженням феритину та заліза сироватки крові, глютеніна ентеропатія — відсутністю гіпоальбумінемії, відсутністю IgA до гліадину та IgA до тканнинної трансглютамінази.

На підставі проявів ектодермальної дисплазії, численних поліорганних мінорних проявів, що визначають важкість стану дитини, та описаних у літературі варіантів клінічного перебігу без великих критеріїв змусили включити в перелік диференційної діагностики аутоімунний поліендокринний синдром I типу, що маніфестував з нетипових проявів. Молекулярно-генетичне обстеження (Республіканський науково-практичний центр дитячої онкології, гематології та імунології, Мінськ, Білорусь) методом секвенування виявило гомозиготну місенс-мутацію S278R в гені AIRE, що дозволило підтвердити діагноз аутоімунного поліендокринного синдрому I типу у дитини. У дитини ніколи не відмічалось проявів кандидозу, рівні гормонів наднирників знаходились в межах норми. Після отримання результатів генетичного дослідження при прицільному обстеженні було виявлено мінімальне зниження паратгормону і непостійні відхилення в кальцій-фосфорному обміні. Таким чином, з головних критеріїв діагнозу присутній був лише субклінічний гіпаратиреоз, виявлений лабораторно.

Як видно з наведеного вище опису клінічного випадку, відсутність класичних діагностичних критеріїв і велика кількість мінорних проявів синдрому значно ускладнили діагностику і вимагали довгого диференційного діагнозу. З-поміж інших цей випадок вирізняється ще

й винятково ранньою та нетиповою маніфестацією — потенційно летальним геморагічним синдромом у дитини перших місяців життя, що досі не знайшло логічного пояснення. Не виключено, що причиною геморагічного синдрому є вироблення аутоантитіл до факторів згортання крові, тобто інгібіторна гемофілія. Зважаючи на відомий патогенез захворювання і поступовий розвиток симптомів аутоімунного ураження різних органів, встановлений до розгорнутої клінічної картини поліендокринопатії діагноз дозволяє здійснювати моніторинг за дитиною в майбутньому для раннього виявлення наступних порушень і своєчасного початку адекватного лікування.

### Обговорення

Описані нами клінічні випадки ілюструють фенотипову варіабельність АРЕСЕД, у тому числі з можливою відсутністю типових проявів синдрому. У першому описаному випадку привертає увагу тривала діагностика наднирникової недостатності від початку клінічних проявів недостатності наднирників, що свідчить про недостатню обізнаність і настороженість з цього приводу. В обох пацієнтів кандидоз, всупереч даним літератури, не виявився першим клінічним проявом синдрому. В обох випадках найбільш виразний клінічний прояв — ектодермальна дисплазія.

Клінічний поліморфізм АПС 1 типу визначає труднощі в діагностиці цього захворювання, що призводить до пізнього виявлення загрозливих для життя станів і неадекватного лікування пацієнтів (як у першому випадку). Молекулярно-генетичні методи є вирішальними для діагностики, особливо в атипових випадках. Також молекулярно-генетичне виявлення мутацій гена AIRE дозволяє розширити діагностичні критерії аутоімунного полігландулярного синдрому 1-го типу і здійснювати ранню діагностику цієї патології.

Цікавими є молекулярно-генетичні знахідки: в описаних випадках захворювання було викликано різними мутаціями гена, проте у кожної дитини в гомологічних хромосомах

був виявлений лише один її варіант. Виявлена в гомозиготному стані в дівчинки з Донецької області мутація R257X найбільш часто зустрічається в російській популяції. У хлопчика, батьки якого родом із Західного регіону України, виявлена інша гомозиготна мутація S278R. На жаль, уточнення діагнозу на сьогодні можливе лише за кордоном. Запровадження молекулярно-генетичних методів діагностики АПС-1 дало б змогу вивчити генетичне підґрунтя АПС-1 серед пацієнтів України і виявити найбільш часті мутації, що зустрічаються в нашій країні та її регіонах, і, відповідно, розробити скринінгові методики діагностики.

Педіатри, дерматологи, імунологи повинні знати про АПС-1 (АРЕСЕД), оскільки рання діагностика має вирішальне значення в запобіганні небезпечних для життя ендокринологічних порушень.

### Висновки

1. В основі розвитку аутоімунного поліендокринного синдрому 1 типу лежить дефект імунної регуляції, наслідком чого є аутоімунні атаки з руйнуванням різних органів-мішеней, що призводить до широкого спектра клінічних ознак.

2. Для ранньої діагностики АПС-1 необхідне розширення діагностичних критеріїв і впровадження поряд з іншими методами діагностики молекулярно-генетичних.

3. Молекулярно-генетичні методи дозволяють здійснювати доклінічну діагностику АПС-1, діагностувати атипові випадки, вивчати генетичне підґрунтя АПС-1 в окремих популяціях пацієнтів.

4. Пізня діагностика захворювання може призводити до розвитку гострих загрозливих для життя станів.

5. Пацієнти з діагнозом аутоімунного поліендокринного синдрому 1 типу потребують постійного спостереження з метою як корекції вже наявних симптомів захворювання, так і ранньої діагностики нових порушень, що має ключове значення в лікуванні таких пацієнтів.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большова Е.В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа / Е.В. Большова, А.А. Деревянко, Д.И. Деревянко // Здоров'я України. Педіатрія. Власний досвід. — 2011. — С.52—53.
2. Критерии диагностики аутоиммунного полигландулярного синдрома 1-го типа / Е.М. Орлова [и др.] // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2005. — №5. — С. 57—60.
3. APECED: a paradigm of complex interactions between genetic background and susceptibility factors / L.D. Martino, D. Capalbo [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2013. — Vol.4. — Published online Oct 23, 2013. URL: 10.3389/fimmu.2013.00331 2013; 4: 331.
4. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients / A. Meloni [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2012. — Vol.97. — P. 1114—1124.
5. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation / D. Capalbo [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. — 2012.
6. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective / D. Capalbo [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. — Vol.36, №10. — P. 903—912.
7. Browne S.K. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency / S.K. Browne // *Annual Review of Immunology*. — 2014. — Vol.32. — P. 635—657.
8. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophysyndrome / C. Mazza [et al.] // *Clinical Immunology*. — 2011. — Vol.139, №1. — P. 6—11.
9. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 / E.S. Husebye, J. Perheentupa, R. Rautemaa, O. K?mpe // *Journal of Internal Medicine*. — 2009. — Vol.265. — P.514—529.
10. Diagnostic precoce du syndrome APECED: un d?fi pour le dermatologue [The challenge for dermatologists of early APECED diagnosis] / E. Puzenat, G. Bellaud, P. Saugier-Verbe [et al.] // *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. — 2014. — Vol.141 (4). — P.290—294.
11. Griesemer A.D. The role of the thymus in tolerance / A.D. Griesemer, E.C. Sorenson, M.A. Hardy // *Transplantation*. — 2010. — Vol.90. — P.465—474.
12. Mathis D. Aire / D. Mathis, C. Benoist // *Annual Review of Immunology*. — 2009. — Vol. 27. — P.287—312.
13. Millarand S. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years / S. Millarand, D. Carson // *Ulster Medical Journal*. — 2012. — Vol.81, №3. — P.118—122.
14. Perniola R. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (AIRE) protein. / R. Perniola, G. Musco // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2014. — Vol. 1842 (2). — P. 326—337.
15. Primary immunodeficiency diseases: an up-date on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency / W. Al-Herz, A. Bousfiha, J.-L. Casanova [et al.] // *Frontiers in Immunology*. — 2014. — Vol.5. — P.162.

## Сведения об авторах:

**Бондаренко Анастасия Валериевна** — к.мед.н., доц. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО имени П.Л. Шупика. Киевский городской детский центр клинической иммунологии, Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98  
**Чернишова Людмила Ивановна** — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Киевский городской детский центр клинической иммунологии, Киевская городская детская клиническая больница №1. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98  
**Гильфанова Анна Михайловна** — аспирант каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-26-98  
**Никонец Л.Д.** — Черниговская городская детская поликлиника.  
**Шарапова С.О.** — Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Беларусь.  
 Статья поступила в редакцию 19.02.2017 г.

## НОВОСТИ

### Создан спрей для носа, способный доставить лекарство прямо в мозг

Ученые создали спрей для носа, который проникает через гематоэнцефалический барьер и достигает мозга.

Спрей прошел тестирование на саранче, чья обонятельная система и гематоэнцефалический барьер анатомически сходны с человеческими. Результаты эксперимента показали, что после применения содержащиеся в спрее золотые наночастицы достигают мозга за 30–60 минут. Они достаточно маленькие, чтобы преодолеть ГЭБ. При этом никакого вреда подопытным насекомым такое вмешательство не нанесло.

Далее ученые собираются адаптировать этот способ для доставки в мозг лекарственных препаратов и протестировать технику на людях. Она может оказаться очень полезной при борьбе с раковыми опухолями в мозге. А микроскопический размер частиц позволит доставлять лекарства к опухолям, не травмируя при этом здоровые ткани организма.

О разработке рассказывается в журнале *Scientific Reports*.

**Источник: med-expert.com.ua**