

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 2.— С. 50—55.

Автоімунний поліендокринний синдром 1 типу: нові уявлення про патогенез та розширені клінічні прояви

**I. М. Гаврилюк**

Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ

Мета роботи — аналіз клінічного випадку автоімунного поліендокринного синдрому 1 типу, розгляд нових клінічних аспектів та сучасних поглядів на патогенез цього синдрому.

Матеріали та методи. У статті подано клінічні дані та лабораторні показники, методи, розглянуто лікування та спостереження пацієнтів з автоімунним поліендокринним синдромом (АПС) 1 типу, представлено огляд актуальних даних літератури.

Результати та обговорення. У пацієнта з описаного клінічного випадку наявні 2 основних критерії АПС 1 типу — гіпаратиреоз і хронічний кандидоз слизових оболонок та додаткові — автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом, цукровий діабет 1 типу, синдром мальабсорбції. Періодичні судими, порушення ходи у дитини можуть бути зумовлені хронічною запальною демієлінізуючою поліневропатією. Діагностика АПС 1 типу полягає у виявленні генетичної аномалії — мутації гена AIRE, що спричиняє цей синдром, та у визначенні органоспецифічних антитіл. Згідно з даними зарубіжних досліджень, у 100 % пацієнтів з АПС 1 типу є автоантитіла, вони вступають у реакцію з інтерфероном омега. Тому дослідження для визначення цих автоантитіл прискорить діагностику. Лікування пацієнтів з АПС 1 типу полягає у корекції ендокринної недостатності за допомогою замісної гормональної терапії та специфічному лікуванні супутніх захворювань.

Висновки. Показники захворюваності та смертності внаслідок АПС 1 типу є високими. Спектр клінічних проявів цього синдрому надзвичайно широкий, у разі прогресування захворювання він розширюється. Тому цей синдром слід діагностувати на ранніх стадіях. Головна мета лікування таких пацієнтів — зберегти життя і підтримувати належну його якість. Розуміння патогенезу цього рідкісного автоімунного поліендокринного розладу має важливе значення для його ранньої діагностики та належного лікування, що дасть змогу запобігти захворюванням із летальним наслідком.

Ключові слова: автоімунний поліендокринний синдром 1 типу, хронічна запальна демієлінізуюча поліневропатія, ген автоімунного регулятора.

В останні роки збільшується кількість поєднаних автоімунних і ендокринних захворювань, патогенез яких часто виявляється спільним.

Автоімунна поліендокринопатія, кандидоз, ектодермальна дистрофія (АРЕСЕД) є рідкісним первинним імунodefіцитним розладом, зумовленим мутацією в гені автоімунного регулятора (AIRE), який розвивається в ранньому дитинстві і призводить до мультиорганних автоімунних захворювань. Зазвичай відбувається ураження ендокрин-

них органів, таких як кора надниркових залоз, парацитоподібні залози, яєчники, що призводить до різноманітних клінічних захворювань, зокрема гіпокортицизму, гіпоальдостеронізму, затримки статевого дозрівання, передчасної недостатності яєчників і гіпаратиреозу з небезпечною для життя гіпокальціємією [21].

АРЕСЕД характеризується клінічною тріадою хронічного кандидозу слизової оболонки (КСО), гіпаратиреозу і первинної хронічної наднирко-

Стаття надійшла до редакції 21 червня 2019 р.

Гаврилюк Ірина Мирославівна, клінічний ординатор кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П. А. Шупика, лікар-ординатор відділення педіатрії НАСЛ «Охматдит», 01135, м. Київ, вул. Чорновола, 28/1
E-mail: ira921519@gmail.com. ORCIDID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-24156>

вої недостатності (хвороба Аддісона). Цей синдром раніше був відомий як синдром Уїтакера. Точний діагноз вимагає наявності принаймні двох із цих трьох основних компонентів, або тільки одного, якщо захворювання діагностовано у сибсів. Були також описані інші аутоімунні порушення, такі як первинний гіпогонадізм, аутоімунні захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет 1 типу, целиакія, аутоімунний гепатит, алопеція, вітиліго, хронічний атрофічний гастрит. Ці аутоімунні порушення асоційовані з ектодермальною дистрофією, аспленією і наявністю аутоантитіл, навіть при відсутності відповідної дисфункції органів [2, 13].

За останні роки клінічний спектр значно розширився, і нещодавно описані інші ендокринні і неендокринні аутоімунні прояви, подеколи пов'язані зі значною захворюваністю або смертністю, які можуть виникнути при цьому синдромі. До них належать: хронічне захворювання легень, яке може призвести до дихальної недостатності та легеневого серця (cor pulmonale); хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (CIPD), з прогресуючою м'язовою слабкістю обох рук і ніг, втратою чутливості; дисфункція шлунково-кишкового тракту, з рецидивуючою діареєю, мальабсорбцією, стеатореєю або хронічним запором [8, 12]. Для кожного з цих компонентів APESCED були нещодавно ідентифіковані специфічні аутоантитіла проти легеневих аутоантигенів, периферичних нервів або триптофангідроксилази [22].

За даними M. Neufeld і R. M. Blizzard [16, 19], існують чотири основних типи АПС: тип 1, для якого характерно поєднання принаймні двох з трьох хвороб: хронічного кандидозу шкіри і слизових оболонок, аутоімунного гіпаратиреозу і надниркової недостатності, тип 2 — гіпокортицизму і аутоімунних захворювань щитоподібної залози та/або цукрового діабету 1 типу, тип 3 — аутоімунного захворювання щитоподібної залози з іншими аутоімунними захворюваннями, крім хронічного кандидозу, гіпаратиреозу та аутоімунної надниркової недостатності та типу 4 — двох і більше органоспецифічних аутоімунних захворювань, які не підпадають під описані типи [5, 7, 19].

Епідеміологія. До сьогодні було зареєстровано понад 100 різних мутацій в гені аутоімунного регулятора (AIRE), як однорідних, так і гетерогенних. APESCED є рідкісним синдромом, про який повідомляють у всьому світі, але він більш поширений у деяких історично ізольованих однорідних популяціях: у Фінляндії (1/25000), Сардинії (1/14500) та ашкіназі (1/9000). Нижчий рівень захворюваності спостерігається в Норвегії, Швеції, Словенії, Великобританії, Італії, Ірландії та Північній Америці [6, 9, 14, 19].

Патогенез. АПС-1 виникає в результаті мутації в гені AIRE, який розташований на 21-й хромосомі (генний локус 21q22.3). Ген AIRE складається

з 14 екзонів і кодує білок з 545 амінокислот. AIRE в основному експресується в тимусних медулярних епітеліальних клітинах (mTECs), які відіграють важливу роль у презентації аутоантигенів, а також у невеликій кількості експресується в селезінці, лімфатичних вузлах, підшлунковій залозі, корі надниркових залоз і моноклеарних клітинах периферичної крові. Ген AIRE кодує білок ядерного транскрипційного регулятора, залучений до ектопічної експресії аутоантигенів у тимусі, що призводить до видалення самореактивних тимоцитів і генерування периферичної толерантності. Роль периферичної експресії AIRE, яка була підтверджена аналізом мРНК, залишається неясною [3, 10].

Це захворювання опосередковане Т-клітинами, з підвищеною частотою ефектів CD8 і зниженням регуляторних клітин FoxP3 T. Крім того, пацієнти з APESCED демонструють значну зміну фенотипу В-клітин і порушення регуляції їх функції з урахуванням периферичних вроджених імунних механізмів, особливо у тих, у кого тривалість захворювання довша [2, 3, 19].

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (CIPD). У людей аутоімунна периферична невропатія найчастіше проявляється як CIPD або синдром Гієна Барре, поширеність якої становить від 2 до 8 на 100 тис осіб. Патологія аутоімунної периферичної невропатії на сьогодні недостатньо вивчена, й патогенний специфічний антиген невідомий. Тому залишаються значні питання щодо механізмів захворювання та антигенів-мішеней [21].

CIPD зазвичай становить собою прогресуючу або рецидивуючу, симетричну, переважно моторну, невропатію з проксимальною і дистальною слабкістю. Діагноз CIPD зазвичай встановлюють за даними електрофізіологічних досліджень, які свідчать про демієлінізацію, а саме: пролонгація дистальної латентності, зниження швидкості провідності, подовження затримки або відсутність F-хвиль, часткового блоку провідності, аномальної тимчасової дисперсії. Допоміжними ознаками для діагностики CIPD є: підвищення вмісту білків у спинномозковій рідині без збільшення кількості лейкоцитів, виявлення біоптату нерва первинної демієлінізації або поліпшення стану після імунотерапії. Таким чином, у пацієнтів з мутаціями в гені AIRE може спонтанно формуватися CIPD [4].

Клінічний випадок

Хворий В., 15 років, скерований у березні 2019 р. на консультацію в ендокринологічне відділення НДСЛ «Охматдит» зі скаргами на відсутність динаміки росту, статевого дозрівання, гіпоглікемічні стани протягом кількох місяців. Динаміка зросту за останніх 2 роки становила 5 см.

З анамнезу відомо, що дитина народилась від першої доношеної вагітності, що мала нормальний

перебіг. Маса тіла при народженні — 3600 г, зріст — 51 см, за шкалою Апгар — 9 балів. З першого року життя дитина хворіла на рецидивуючі вірусні інфекції (4–5 разів на рік), розлади з боку шлунково-кишкового тракту; було встановлено діагноз дисбіоз кишечника та проводилося лікування. Щеплений за календарем. Психомоторний розвиток — за віком. У бабусі по лінії батька — цукровий діабет 2 типу. Молодша сестра здорова.

Хворіє з 1 року 9 місяців, коли вперше, зі слів матері, після вживання немитих овочів з'явилися часті розріджені випорожнення. Двічі протягом року лікувався в інфекційній лікарні, у висівах з кишечника патогенна флора не визначалася, отримувалася біопрепарати, досягався тимчасовий ефект. У 2 роки обстежений і пролікований в обласній дитячій лікарні, де встановлено діагноз: синдром мальабсорбції невідомої етіології; полідефіцитна анемія; селективний дефіцит IgA. У віці 4 років був госпіталізований у пульмонологічне відділення обласної дитячої клінічної лікарні, де діагностовано негоспітальну полісегментарну пневмонію, синдром мальабсорбції. Після дообстеження в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології АМН України (ІПАГ) було встановлено діагноз: хвороба підшлункової залози не уточнена, полідефіцитна анемія, аскаридоз, дисбіоз кишечника. З результатів обстеження за цей період: потові проби в динаміці 55-30-45-14-15 (негативні), фекальна еластаза 32 ОД, що може свідчити про тяжку панкреатичну недостатність; імуноферментний аналіз визначення антитіл IgA, IgG до пептидів гліадину в сироватці крові — негативний, в аналізах копрограми визначався нейтральний жир (навіть на тлі прийому ферментних препаратів); молекулярно-генетичне дослідження на муковісцидоз: 5 мажорних мутацій гена муковісцидозу не виявлено. Надалі, зі слів матері, самопочуття дитини за цей період задовільне. У 7 років після прийому антибіотиків з приводу гострого респіраторного захворювання з'явилися водянисті неперетравлені випорожнення до 5–6 разів на добу, поліфекалія, судоми в кистях і ступнях, в'ялість, зниження апетиту. В обласній дитячій лікарні встановлено діагноз: синдром мальабсорбції, стадія розгорнутих клінічних проявів, автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, гіпаратиреоз, полідефіцитна анемія, хронічний ентерит, вторинний імунодефіцит. Було проведено біопсію дванадцятипалої кишки: морфологічна картина відповідає неспецифічному запальному процесу з імунним компонентом і явищами дезорганізації епітеліального компонента. В НДСЛ «Охматдит» встановлено діагноз: автоімунний поліорганний синдром 1 типу; первинний гіпаратиреоз; автоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма, гіпотиреоз; кандидоз; панкреатична недостатність. Призначено замісну терапію. У віці 9 років — маніфестація цукрового діабету 1 типу, підвищені антитіла до глутаматдекарбоксілази —

2000. Автоімунна ентеропатія? МРТ гіпофіза: гіпофіз збільшений у розмірах відносно вікової норми, без видимих об'ємних, структурних змін. Призначено лікування, рекомендації виконувалися епізодично, обстежувався нерегулярно. У 14 років госпіталізований до ендокринологічного відділення обласної лікарні у тяжкому стані: судоми, порушення ходи, біль у кінцівках, набряки в ділянці тулуба, верхніх і нижніх кінцівок, часті розріджені випорожнення, кандидоз шкіри і слизових оболонок. Протягом року контрольні обстеження не проходив, дієту не дотримувалася. Останнє стаціонарне лікування в лютому 2019 р., в ендокринологічному відділенні, отримувалася інсулінотерапію, препарати кальцію, левотироксин. Судом протягом року не відзначалося, спостерігаються гіпоглікемічні стани протягом останніх місяців.

Клінічне обстеження. Загальний стан дитини середньої тяжкості. Свідомість ясна. Зріст — 128 см (–4SD), ІМТ — 17,5 кг/м² (що відповідає 35-му перцентилю). Шкіра бліда, суха. Відзначаються розчухи на шкірі кистей рук, передпліччях. Кістково-м'язова система без особливостей. Набряки відсутні. Проявів кандидозу на слизових оболонках немає. Частота дихання — 18 за 1 хв, над легеньми аускультативно везикулярне дихання. Тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень 65 за 1 хв, артеріальний тиск — 90/60–80/60 мм рт. ст. Живіт збільшений, піддутий, напружений. Печінка збільшена на 1 см, щільно-еластична. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Випорожнення нестійкі, 1–2 рази на день, чергування оформлених і кашоподібних. Дієту не дотримувалася.

Лабораторне обстеження. Загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, печінкові проби, креатинін, сечовина, білкові фракції, показники системи зсідання крові — без патологічних відхилень. Іони: кальцій іонізований — 1,26 ммоль/л, фосфор — 0,86 ммоль/л, натрій — 138,7 ммоль/л, хлор — 108,4 ммоль/л, калій — 2,82–3,5 ммоль/л (знижений), проба Сулковича (+). Глікемічний профіль: натще — 7,4 ммоль/л, 11:00 — 6,5 ммоль/л, 14:00 — 3,5 ммоль/л, 17:00 — 2,9 ммоль/л, 20:00 — 7,1 ммоль/л, 23:00 — 3,5 ммоль/л; глюкозурія — 6,8–0 г/л, ацетон (–). Кортизол: у 9 років — 185,6 (норма 180–650 нмоль/л), у 12 років — 541 нмоль/л, у 13 років 10,9 (норма 8,4–25 мкг/дл). ТТГ — 54,8 (норма 0,27–4,2 мМО/мл); вТ4 — 0,651 нг/дл (норма 1,1–1,8), соматомедин — 20 (норма 177–507 нг/мл), 25(ОН) вітамін D — 8,7 (норма 30–100 нг/мл), остеокальцин — 39,58 (норма 27,8–194 нг/мл), глікований гемоглобін — 10,65 % (норма 5,7–6,4 %), С-пептид — 0,16 (норма 0,9–7,1 нг/мл), α-амілаза крові — 10,65 % (норма 4,8–5,9 %), IgA, G до тканинної трансглутамінази — 0,03–0,05 (негативний результат), IgA, G до дезамінованих пептидів гліадину — 0,064–0,64 (негативний результат), Endomisil (EMA), IgA, G < 1 : 10 (< 1 : 10 — негатив-

ний результат), ліпаза — 69 (норма 13,0—60,0 од/л), діагностика непереносності лактози (ПЛР) — С/Т — гетерозиготне носійство (пов'язано з нестійкою переносністю лактози), панкреатична еластаза калу — 125,07 (відповідає середньому ступеню недостатності екзокринної функції підшлункової залози). Імунограма: IgA < 0,01 (0,47—2,49 г/л); IgM 1,74 (0,15—1,88 г/л); IgG 34,71 (7,16—17,11 г/л); IgE загальний 2,56 (до 200 мМО/мл). Комплемент: С3 компонент 0,94 (норма 0,9—41,8 г/л), С42 компонент 0,12 (норма 0,1—0,4 г/л). Субпопуляція лімфоцитів периферичної крові — в межах вікової норми.

Інструментальні методи дослідження. Рентген кистей: кістковий вік — 8—9 років. ЕКГ — без патологічних відхилень. УЗД щитоподібної залози — об'єм 2,2 см³, структура однорідна. УЗД калитки — вогнищевих змін не виявлено (об'єм яєчок — 16 · 9 мм, придатки яєчка — 5 · 4 мм). УЗД органів черевної порожнини, нирок, надниркових залоз — дифузні зміни паренхіми печінки. ДопплерехоКГ — відкрите овальне вікно 3 мм. Камери серця не розширені. Товщина міокарда в нормі. Функція клапанів не порушена. Кровотік у черевній аорті пульсуючий. Рухова активність міокарда збережена.

Консультації суміжних спеціалістів. Невролог: діабетична полінейропатія. Окуліст: інфільтрат у ділянці лівої надбрівної дуги.

Діагностичні проби для визначення соматотропної функції гіпофіза не проводилися у зв'язку з відсутністю нормалізації ТТГ, а також протягом останніх місяців спостерігаються гіпоглікемічні стани.

У плані обстеження — МРТ гіпофіза.

Діагноз: автоімунний поліендокринний синдром 1 типу. Нанізм соматогенний. Затримка статевого розвитку соматогенна. Синдром мальабсорбції.

Рекомендована терапія. Дієта з виключенням глютену, молочних продуктів (на тлі дієти значна позитивна динаміка, зменшилися розміри живота, тенденція до нормалізації випорожнень), інсулінотерапія, препарати кальцію у зв'язку з мальабсорбцією 1 г/добу постійно. У зв'язку з відсутністю позитивної динаміки показників ТТГ на дозі 200 мкг/добу переведений на комбіновану терапію левотироксин + трийодтиронін 50 мкг (ЧСС на тлі лікування 80—90 за 1 хв), замісна ферментотерапія під час їди.

Обговорення

Діагностика АПС-1 полягає у виявленні генетичної аномалії, що лежить в основі синдрому: мутації гена AIRE. Дослідження А. Meager та співавт. свідчить, що 100 % пацієнтів з АПС-1 мають автоантитіла, що реагують з інтерфероном омега, тому аналізи на такі автоантитіла можуть допо-

могти у швидкій діагностиці [13]. Генетичні дослідження для діагностики АПС-1 у нашій країні, на жаль, не проводяться. Сім'ї пацієнта рекомендовано пройти генетичне тестування за кордоном, але це не було зроблено через фінансові обмеження.

Діагностика АПС передбачає визначення органоспецифічних антитіл, функціональне тестування. Ці спеціальні діагностичні підходи, а також ведення пацієнтів з АПС найкраще виконують у центрах з достатнім досвідом щодо таких автоімунних ендокринних захворювань. Лікування цього синдрому полягає у забезпеченні різних недоліків, які, на перший погляд, можуть здатися простою процедурою. Під час лікування можуть виникнути складні ситуації, які потребують максимальної уваги і вчасної корекції. Пацієнти з гіпопаратиреозом повинні отримувати препарати кальцію і вітаміну D у дозах, достатніх для підтримання рівня кальцію у крові і сечі в межах нормального діапазону. Надниркова недостатність повинна бути діагностована вчасно, оскільки це небезпечний для життя стан. Прийом глюкокортикоїдів має бути розпочатий негайно, з підвищення дози протягом періоду гострого стресу, таких як інфекція та хірургічне втручання. Важливо знати про ймовірність гіпокальціємії під час підвищення дози глюкокортикоїдів і відповідно регулювати лікування гіпопаратиреозу. Дефіцит мінералокортикоїдів регулюється за допомогою флудрокортизону ацетату. Левотироксин призначають у випадках гіпотиреозу, але завжди після виключення або лікування надниркової недостатності. Тиреоїдні гормони збільшують печінковий кліренс кортизолу, що може викликати наднирковий криз при недіагностованій наднирковій недостатності. Крім того, у пацієнтів з нелікованим гіпокортицизмом може спостерігатися оборотне підвищення рівня тиреотропіну, оскільки глюкокортикоїди пригнічують секрецію тиротропіну. Замісна терапія естрогенами або андрогенами повинна починатися в пубертатному віці у дітей з гіпогонадизмом. Дози слід поступово збільшувати, і лікування слід продовжувати в дорослому віці. З метою поліпшення росту пацієнт отримував лікування препаратами вітамінів, що, на нашу думку, не призвело до позитивного ефекту, оскільки АПС-1 є імунологічно опосередкованим метаболічним і ендокринним розладом. Дисфункція кишечника може призвести до неадекватного і нестійкого поглинання ліків. Підтримання відповідних рівнів гормонів та інших речовин може бути дуже складним у деяких випадках. Мальабсорбція може бути коригована за допомогою перорального вживання ферментів підшлункової залози і зменшення споживання жирів або заміни звичайних жирів на середньоланцюгові тригліцериди. Знову ж таки, слід зауважити, що гіпокальціємія може погіршити мальабсорбцію, тому її необхідно уникати. Хронічний кандидоз слизової оболонки слід контролювати за допомогою протигрибкових препаратів.

Азольні агенти, такі як міконазол, кетоконазол, ітраконазол і флуконазол, часто ефективні, хоча тривале застосування може призвести до медикаментозної резистентності. Іншим важливим питанням є те, що азоли можуть впливати на стероїдогенез, погіршувати або викликати надниркову недостатність. Амфотерицин В і ністатин, протигрибкові препарати класу полієну, повинні використовуватись у першу чергу. Для профілактики розвитку плоскоклітинного раку необхідно суворо контролювати пероральний та стравохідний кандидоз. При кератиті можна використовувати місцеві глюкокортикоїди, а вітамін А може запобігти виразкам рогівки. Пацієнтам з аспленією рекомендується проводити вакцинацію проти пневмокока, однак деякі автори вважають, що кожен пацієнт з АПС-1 повинен бути вакцинованим, оскільки аспленія зазвичай безсимптомна. Про роль імуносупресивної терапії повідомляють у кількох публікаціях. Імуносупресивна терапія, ймовірно, контролює мальабсорбцію і панкреатичну недостатність, гепатит, кератит, алопецію та інші симптоми, але з різними результатами. Важливо пам'ятати, що ця терапія провокує генералізовані, тяжкі форми кандидозу [11, 18, 21].

Висновки

АПС-1 надзвичайно різноманітний у своїх проявах, при прогресуванні захворювання клінічний спектр його компонентів розширюється. Тому

цей синдром необхідно діагностувати на ранніх стадіях, враховуючи високу захворюваність і смертність. Лікування та спостереження вимагають багатопрофільного підходу. В описаного нами пацієнта наявні два основних критерії АПС-1: гіпопаратиреоз, хронічний кандидоз слизових оболонок, а також додаткові: автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом, цукровий діабет 1 типу, синдром мальабсорбції неуточнений. Періодичні судоми, порушення ходи можуть бути зумовлені хронічною запальною демієлінізуючою поліневропатією [1, 17].

Лікування полягає в корекції ендокринної недостатності за допомогою замісної гормональної терапії, специфічному лікуванні інших захворювань, що характерні для АПС-1. Ефективне лікування кандидозу ротової порожнини запобігає розвитку раку в більш пізньому віці, проте не слід застосовувати кетоконазол, оскільки він є інгібітором цитохрому P450 і пригнічує стероїдогенез [11, 15]. При хронічній запальній демієлінізуючій поліневропатії використовують внутрішньовенно імуноглобулін, кортикостероїди. Головною метою лікування є збереження життя пацієнта і підтримка належної його якості.

Усвідомлення лікарем цього рідкісного автоімунного поліендокринного розладу може сприяти його ранньому розпізнаванню і вчасному лікуванню, запобігаючи потенційним захворюванням, пов'язаним зі смертю.

Конфлікту інтересів немає.

ЛІТЕРАТУРА

- Ahonen P., Myllärniemi S., Sipilä I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — 322. — P. 1829–1836.
- Alimohammadi M., Björklund P., Hallgren A. et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 10181028.
- Anderson M. S., Bluestone J. A. The NOD mouse: a model of immune dysregulation. *Ann. Rev. Immunol.* — 2005. — 23. — P. 447–85. CrossRefGoogle Scholar.
- Bednarek J., Furmaniak J., Wedlock N. et al. Steroid 21-hydroxylase is a major autoantigen involved in adult onset autoimmune Addison's disease // *FEBS Lett.* — 1992. — 309. — P. 51–55.
- Betterle C., Dal Pra C., Mantero F., Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction // *Endocr. Rev.* — 2002. — 23. — P. 327–364.
- Blizzard R. M., Kyle M. Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease // *J. Clin. Invest.* — 1963. — 42. — P. 1653–1660 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- Cervato S., Mariniello B., Lazzarotto F. et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives // *Clin. Endocrinol.* — 2015. — 70 (3). — P. 421–428. View Article Google Scholar.
- Chen S., Sawicka J., Betterle C. et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 81. — P. 1871–1876.
- De Luca F., Valenzise M., Alaggio R. et al. Sicilian family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED).
- Dittmar M., Kahaly G. J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — 88. — P. 2983–2992.
- Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A. Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — 350. — P. 2068–2079.
- Fierabracci A. Recent insight into the role and molecular mechanism of the autoimmune regulator (AIRE) gene in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* — 2011. — 10. — P. 137.
- Meager A., Visvalingam K., Peterson P. et al. Antiinterferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* — 2006. — 3. — P. E289.
- Myhre A. G., Halonen M., Eskelin P. et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway // *Clin. Endocrinol.* — 2001. — 54. — P. 211–217 [PubMed] [Google Scholar].
- Neufeld M., Blizzard R. M. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A., Doniach D., Fenzi G. F., Baschieri L. eds. *Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders.* — New York, NY: Academic Press. — P. 357–365.
- 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. — 60. — P. 355–362. [PubMed] [Google Scholar].
- Perheentupa J. APS-I/APECED: the clinical disease and therapy // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* — 2002. — 31. — P. 295320.
- Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — 91. — P. 2843–2850.
- Perri V., Giancchetti E., Scarpa R. et al. Altered B cell homeostasis and Toll-like receptor 9-driven response in patients affected by autoimmune polyglandular syndrome Type 1: Altered B cell phenotype and dysregulation of the B cell function in APECED patients // *Immunobiology.* — 2017. — 222 (2). — P. 372–383. Google Scholar.

20. Peterson P., Pitkanen J., Sillanpaa N., Kronh K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity // Clin. Exp. Immunol. — 2004 Mar; 135 (3). — P. 348–357. PubMed.
21. Rautemaa R., Hietanen J., Niissalo S., Pirinen S., Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma—a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I) // Oral Oncol. — 2007. — 43. — P. 607–613.
22. Valenzise M., Aversa T., Salzano G. et al. Novel insight into Chronic Inflammatory Demyelinating Polineuropathy in APECED syndrome: molecular mechanisms and clinical implications in children // Italian Journal of Pediatrics. December 2017. PubMed.

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: новые представления о патогенезе и расширенные клинические проявления

И. М. Гаврилюк

Национальная детская специализированная больница «Охматдет», Киев

Цель работы – анализ клинического случая аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, рассмотрение новых клинических аспектов и современных взглядов на патогенез данного синдрома.

Материалы и методы. В статье представлены клинические данные и лабораторные показатели, рассмотрены методы лечения и наблюдения пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом (АПС) 1 типа, обзор актуальных данных литературы.

Результаты и обсуждение. У пациента из описанного клинического случая присутствуют 2 основных критерия АПС 1 типа – гипопаратиреоз и хронический кандидоз слизистых оболочек и дополнительные – аутоиммунный тиреоидит с гипотиреозом, сахарный диабет 1 типа, синдром мальабсорбции. Периодические судорогии, нарушение походки у ребенка могут быть обусловлены хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией. Диагностика АПС 1 типа предполагает выявление генетической аномалии – мутации гена AIRE, которая является причиной развития данного синдрома, и определение органоспецифических антител. Согласно данным зарубежных исследований, 100 % пациентов с АПС 1 типа имеют аутоантитела, которые вступают в реакцию с интерфероном омега. Поэтому исследование для определения этих аутоантител ускорит диагностику. Лечение пациентов с АПС1 типа заключается в коррекции эндокринной недостаточности с помощью заместительной гормональной терапии и специфическом лечении сопутствующих заболеваний.

Выводы. АПС 1 типа характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности. Спектр клинических проявлений данного синдрома чрезвычайно широкий, при прогрессировании заболевания он расширяется. Поэтому данный синдром следует диагностировать на ранних стадиях. Главная цель лечения таких пациентов – сохранение жизни пациента и поддержка ее надлежащего качества. Понимание патогенеза этого редкого аутоиммунного полиэндокринного расстройства имеет важное значение для ранней диагностики и адекватного лечения, что позволит предотвратить потенциальные заболевания с летальным исходом.

Ключевые слова: аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, ген аутоиммунного регулятора.

Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1: new conceptions on pathogenesis and extended clinical symptoms

I. M. Havryliuk

Okhmatdit Ukrainian Specialized Children's Hospital, Kyiv

The objective was to present the case of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and new clinical aspects and current knowledge of its pathogenesis.

Materials and methods. This article includes clinical data, laboratory parameters, treatment and followup data of the patient with APS1. Also, a review of the latest data in world literature was made.

Results and discussion. The described patient has two main criteria for APS1: hypoparathyroidism and chronic mucosal candidiasis, as well as some additional ones such as: autoimmune thyroiditis with hypothyroidism, type 1 diabetes, malabsorption syndrome. Periodic seizures and gait abnormality may be due to a chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. The diagnosis of APS1 is to detect the genetic anomaly underlying the syndrome: mutations in the AIRE gene and identification of organ-specific antibodies. International studies have shown that 100 % of patients with APS1 have autoantibodies that interact with interferon omega, so tests for such autoantibodies can help to get quick diagnosis. The treatment consists of correction of endocrine insufficiency with hormone replacement therapy, and specific treatment of other diseases common to APS1.

Conclusions. APS1 is extremely diverse in its symptoms and the progression of the disease causes the expanding of clinical spectrum of its components. Therefore this syndrome must be diagnosed in the early stages, taking into account high morbidity and mortality. The main purpose of treatment is to preserve the patient's life and maintain its quality good. Awareness of this rare autoimmune polyendocrine disorder can help a doctor to recognize it and treat timely, preventing potential death-related illnesses.

Key words: autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, autoimmune regulator gene.