

УДК 616.43-008.6+616-071

**Н.М. Фоменко¹, О.Б. Синоверська¹, Т.Г. Березна¹,
Н.В. Чорна², О.С. Бобрикович^{2,1}**

Аутоімунний полігlandsлярний синдром I типу: літературні дані та опис клінічного випадку

¹Івано-Франківський національний медичний університет, Україна
²КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Івано-Франківськ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 3(139): 129-135. doi: 10.15574/SP.2024.139.129

For citation: Fomenko NM, Synoverska OB, Berezna TH, Chorna NV, Bobrykovych OS. (2024). Autoimmune polyglandsular syndrome type 1: literature data and description of a clinical case. Modern Pediatrics. Ukraine. 3(139): 129-135. doi: 10.15574/SP.2024.139.129.

Аутоімунний полігlandsлярний синдром із кандидозом та ектодермальною дистрофією або без неї (АПС-1, OMIM: 240300; англ. autoimmune polyglandsular-candidiasis-ectodermal dystrophy — APECED, синоніми: синдром Вайтекера, синдром Бліцарда) — це рідкісне (орфанне) захворювання. У патогенезі цього патологічного стану, з одного боку, лежать аутоімунні порушення з утворенням антитіл проти ендокринних залоз, що зумовлює розвиток їхньої недостатності, а з іншого — АПС-1 належить до спадкових моногенних захворювань.

Мета — зважаючи на недостатню інформованість широкого кола практикуючих лікарів щодо цієї рідкісної (орфанної) патології та у зв'язку зі створенням мережі Центрів орфанної патології в Україні, навести короткий огляд літературних джерел та аналіз клінічного випадку з акцентом на сучасних підходах до діагностики, диференційної діагностики та лікування АПС-1.

Клінічний випадок. Хвора віком 15 років 11 місяців госпіталізована на стаціонарне лікування до КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Івано-Франківськ (ОДКЛ) із приводу вперше виявленого цукрового діабету в стані кетоацидозу. За результатами збору анамнезу та проведення обстеження виявлено ураження інших ендокринних залоз: гіпопаратиреоз, гіпогонадізм та ознаки ектодермальної дисплазії і персистуючого кандидозу. Все це разом дало змогу встановити діагноз АПС-1 типу, але неklasичну його форму, зважаючи на відсутність ураження наднирників і відносно м'які прояви кандидозу. Дитині рекомендовано пройти молекулярно-генетичне обстеження та визначення органоспецифічних антитіл проти уражених ендокринних залоз. Дівчинці отримує замісну терапію відповідно до спектра ураження ендокринних органів, знаходиться під наглядом мультидисциплінарної команди спеціалістів Орфанного центру ОДКЛ.

Висновки. АПС-1 є рідкісним (орфанним) захворюванням, у патогенезі якого поєднуються генетичні (мутації гена AIRE) та аутоімунні механізми розвитку захворювання. Клінічною особливістю цього захворювання є множинні прояви недостатності ендокринних залоз у різних комбінаціях, які виявляються в дитинстві, але окремі компоненти синдрому можуть маніфестувати в будь-якому віці. Для вчасного виявлення та поліпшення прогнозу при АПС-1 необхідна обізнаність широкого кола лікарів щодо діагностування захворювання та моніторингу за цією групою хворих.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом клінічної бази. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: аутоімунні полігlandsлярні синдроми, гіпопаратиреоз, наднирникова недостатність, кандидоз, гіпогонадізм, ектодермальна дистрофія, діти.

Autoimmune polyglandsular syndrome type 1: literature data and description of a clinical case

N.M. Fomenko¹, O.B. Synoverska¹, T.H. Berezna¹, N.V. Chorna², O.S. Bobrykovych^{2,1}

¹Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

²KNP «Regional Children's Clinical Hospital», Ivano-Frankivsk, Ukraine

Autoimmune polyglandsular syndrome with or without candidiasis and ectodermal dystrophy or APECED — autoimmune polyglandsular-candidiasis-ectodermal dystrophy (APS-1, OMIM: 240300; synonyms: Whitaker syndrome, Blizzard syndrome is a rare (orphan) disease. In this pathological condition's pathogenesis lie autoimmune disorders with the antibodies' formation against endocrine glands, which causes pathological damage of their insufficiency, at the same time, APS-1 belongs to hereditary monogenic diseases.

Aim — considering the lack of awareness of a wide range of practicing doctors regarding this rare (orphan) pathology, and the creation of network of Orphan Pathology Centers in Ukraine, a brief review of literary sources and the description of a clinical case with an emphasis on modern approaches to diagnostics, differential diagnostics and treatment of APS-1 is provided.

Clinical case. A 15-year and 11-month old patient was admitted to hospital treatment at Regional Children's Clinical Hospital with newly diagnosed diabetes in a ketoacidosis state. While gathering anamnesis and performing examination it was also revealed that the other endocrine glands were damaged: hypoparathyroidism, hypogonadism, and signs of ectodermal dysplasia and persistent candidiasis. All this together made it possible to establish the diagnosis of APS-1 type, but not its classic form. Considering the absence of adrenal gland damage and relatively mild manifestations of candidiasis the child is recommended to undergo a molecular genetic examination and determination of organ-specific antibodies against the affected endocrine glands. The girl receives replacement therapy according to the spectrum of endocrine organs' damage, and is under the multidisciplinary specialists' team supervision of the Regional Children Clinical Hospital's Orphan Center.

Conclusions. APS-1 is a rare (orphan) disease, the pathogenesis of which is characterized by a combination of genetic (AIRE gene mutations) and autoimmune mechanisms of disease development. The clinical feature of this disease is multiple manifestations of endocrine gland insufficiency in various combinations, which usually appear in childhood, but individual components of the syndrome can manifest at any age. To timely identify, determine and improve the prognosis of APS-1, a wide range of doctors need to be aware of the disease diagnosing and monitoring of this patient group.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the clinical base. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

The authors declare that they have no conflict of interest.

Keywords: autoimmune polyendocrine syndromes, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, candidiasis, hypogonadism, ectodermal dystrophy, children.

Вступ

Аутоімунні полігландулярні (поліендокринні) синдроми (АПС) — група захворювань, які об'єднані між собою спільними патогенетичними механізмами і проявляються множинною ендокринною недостатністю. Вивчення поліендокринних синдромів розпочато ученим Шмідтом, яким у 1924 р. уперше описано поєднання хвороби Аддісона і гіпотиреозу. У 1929 р. опубліковано перше повідомлення про комбінування гіпопаратиреозу і шкірно-слизового кандидозу, а в 1946 р. Вайтекером зі співавт. описано класичну тріаду: гіпопаратиреоз, шкірно-слизовий кандидоз і первинну недостатність надниркових залоз — класичний «портрет» АПС першого типу (АПС-1) [2].

АПС-1, OMIM: 240300 (АПС із кандидозом та ектодермальною дистрофією або без неї; англ. *autoimmune polyglandular-candidiasis-ectodermal dystrophy* — APECED, синоніми: синдром Вайтекера, синдром Бліцарда) [1,2,7,11] — це рідкісне (орфанне) захворювання, частота його значно варіює в різних країнах, зокрема, у Фінляндії — 1:25 000, у популяції іранських євреїв — 1:9 000, у мешканців Сардинії — 1:12 500, значно менша частота (1:500 000) — у північній Франції [2,12,13,20]. Даних щодо популяційної частоти цього захворювання в Україні немає.

У патогенезі цього патологічного стану, за даними більшості авторів [6,8–10,20], лежать аутоімунні порушення з утворенням антитіл проти ендокринних залоз, що, своєю чергою, спричиняє патологічне ураження відповідних залоз із розвитком їхньої недостатності, тоді як АПС-1 належить до спадкових моногенних захворювань.

У пацієнтів з АПС-1 виявляють органо-і тканинноспецифічні антитіла до надниркових залоз, парацитоподібних залоз, щитоподібної залози, бета-клітин підшлункової залози, яйників, парієтальних клітин шлунка, меланоцитів шкіри. До прикладу, аутоантигенами у парацитоподібних залозах виступають, найвірогідніше, білок NALP5 і кальцій-чутливий рецептор (*calcium sensing receptor* — CaSR), до основних аутоантигенів надниркових залоз належать ферменти: 21-гідроксилаза (CYP21), 17 α -гідроксилаза (CYP17) та P450_{scc} (CYP11A1 — *side-chain cleavage enzyme*) [7].

Тип успадкування АПС-1 переважно аутосомно-рецесивний, хоча на сьогодні відомі фор-

ми захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування [5,11]. В основі його лежить мутація гена AIRE (ген аутоімунної регуляції ендокринних залоз, за каталогом OMIM № 607358, що локалізований на хромосомі 21q22). Експресія цього гена відбувається переважно в клітинах, які відіграють провідну роль у стабілізації імунної толерантності Т-клітин (передусім в епітеліальних клітинах медулярної частини тимуса, а також макрофагах і дендритних клітинах) [2,7]. На формування патологічного фенотипу впливає система HLA класу II індивіда.

У сучасних умовах проводиться багато молекулярно-генетичних досліджень, за допомогою яких встановлюються нові варіанти цього гена [5,6,10,14,18,19]. На сьогодні описано понад 70 мутацій, і число їх збільшується. При АПС-1 уражуються переважно органи ендокринної системи: розвивається гіпопаратиреоз, недостатність надниркових і статевих залоз, цукровий діабет, гіпотиреоз. Неендокринні прояви захворювання — аутоімунний гепатит, вітиліго, перніціозна анемія, екзокринна недостатність підшлункової залози, алопеція зустрічаються з різною частотою за даними різних авторів. Окремі симптоми неендокринних проявів (вітиліго, алопеція, ураження нігтів, зубів) слід розглядати як маркери ектодермальної дисплазії (дистрофії), що і враховано в одному з варіантів назви: синдром APECED [7,11]. Деякі автори (S. Bourgault та співавт., 2015) [4] вказують на можливу дегенерацію сітківки як варіант неендокринних проявів. Відомо, що різні компоненти АПС-1 маніфестують у різні терміни.

Для захворювання характерний значний клінічний поліморфізм, навіть в умовах одного родоводу, про що повідомляють M. Neufeld та співавт. [9,10]. Частіше вже в ранньому віці діагностують слизово-шкірний кандидоз і гіпопаратиреоз. Зазвичай розвивається хронічний кандидоз слизових оболонок і шкіри, що найчастіше поширюється на слизову оболонку ротової порожнини, кишечника, нігті та слизову оболонку ануса, рідше — стравохід. Кандидоз найчастіше виникає до п'ятирічного віку, може рецидивувати, стійкий до традиційного лікування; асоціюється з інтерлейкіном (IL-22) як з аутоантигеном [7]. За даними вітчизняних авторів, зокрема, О.В. Большової, А.А. Дерев'янка [2], у більшості хворих першою ознакою був гіпопаратиреоз, який вони спостерігали

у 100% хворих (проаналізовано 10 випадків), аналогічні дані наводять також M.S. Shapiro та співавт. [16], у подальшому приєднується недостатність інших ендокринних органів: наднирників, гонад, у 30% хворих розвивається цукровий діабет.

Клінічними маркерами гіпопаратиреозу є явні або приховані симптоми підвищеної нервово-м'язової збудливості, в окремих випадках тонічні судоми, тетанія, тобто класичні прояви гіпокальціємії. Для параклінічної верифікації визначають рівні загального і іонізованого кальцію, фосфору та паратгормону сироватки крові. Ті самі автори [2] відзначають відсутність клінічної маніфестації при досить низьких рівнях паратгормону та кальцію в окремих пацієнтів, на відміну від гіпокальціємії іншого походження. Як один із проявів гіпопаратиреозу ці автори вказують на можливість розвитку у хворих катаракти.

Різні автори наводять неоднакову послідовність появи ураження органів ендокринної системи [2,5,6,9,10], і не завжди присутній повний набір симптомів, притаманних цьому захворюванню, хоча в класичному варіанті передбачається зазвичай три або дві з трьох основних ознак захворювання (гіпопаратиреоз, кандидоз і наднирникова недостатність), про що повідомлялося вище. Окремі автори [16] відмічають можливість ізольованого ураження параситоподібних залоз при АПС-1. Ця версія підтверджується дослідниками D. Lee та співавт. [8], які проводили повне секвенування екзому при ізольованому гіпопаратиреозі і виявили характерні мутації в гені AIRE.

Слід підкреслити збільшення останнім часом публікацій вітчизняних авторів щодо АПС-1. Вважаємо дуже цікавою публікацію А.В. Бондаренко та співавт. [3], які описали два дуже складні випадки синдрому з некласичним перебігом, що значно утруднювало пошук діагнозу. В обох випадках були виражені ознаки ектодермальної дисплазії, що потребувало проведення складної диференційної діагностики. Діагноз вдалося встановити за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, проведеного за кордоном. Ці автори з посиланням на літературні джерела та власний досвід підкреслили у хворих на АПС-1 наявність первинного імунодефіциту за типом антицитокінового аутоантитілоасоційованого імунодефіциту, внесеного до класифікації первинних імунодефіцитів у розділі порушення імунної регуляції. Серед імуноло-

гічних порушень описані також дефіцит IgG2, дефіцит IgA, гіпогаммаглобулінемія, тобто захворювання являє собою парадигму генетично детермінованого системного аутоімунного ураження [3]. Водночас окремі вітчизняні автори (Є.В. Абатуров із співавт., 2021) [1] описують також і класичний варіант синдрому з молекулярно-генетичною верифікацією.

Отже, дуже важливою є настороженість і чіткий тривалий моніторинг хворих з однією або декількома поодинокими компонентами цього захворювання на предмет появи нових симптомів із залученням інших ендокринних органів та неендокринних проявів захворювання, на цьому наголошує більшість дослідників.

Мета дослідження — зважаючи на недостатню інформованість широкого кола практикуючих лікарів щодо цієї рідкісної (орфанної) патології та у зв'язку зі створенням мережі Центрів орфанної патології в Україні, навести короткий огляд літературних джерел та описати клінічний випадок з акцентом на сучасних підходах до діагностики, диференційної діагностики та лікування АПС-1.

Описано клінічний випадок у Прикарпатській популяції з комплексом проведених обстежень (клініко-генеалогічних, фенотипових, загальноклінічних, біохімічних, гормональних та інструментальних: ультразвукової діагностики (УЗД) різних органів та систем, магнітно-резонансної томографії головного мозку).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. На проведення досліджень отримано інформовану згоду дитини та її батьків.

Клінічний випадок

Хвора А., віком 15 років 11 місяців, госпіталізована на стаціонарне лікування до КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Івано-Франківськ (ОДКЛ) зі скаргами на спрагу, збільшену кількість сечовипускань, біль у ділянці шлунка, запах ацетону з рота, високий рівень цукру в крові, схуднення (за два тижні втратила 5 кг), задишку, затримку статевого розвитку (на час огляду відсутні менструації).

Дівчинка народилася від другої вагітності і других пологів у жінки віком 33 роки, без асфіксії, вага при народженні — 3850 г, зріст — 53 см, виписана додому на 5-ту добу. На грудному вигодовуванні була до 1 років 8 місяців,

задовільно набирала масу тіла. Ранній психомоторний розвиток без суттєвих затримок: сидить з 6 місяців, ходить з 1 року 1 місяців.

У віці 2 роки перенесла тяжку лівобічну вогнищеву пневмонію (шість днів перебувала у відділі анестезіології та інтенсивної терапії без застосування штучної вентиляції легень). Дитині провели лікувально-діагностичну бронхоскопію. Після місячного перебування в пульмонологічному відділенні виписали з одужанням. На тлі антибіотикотерапії розвинувся кандидоз ротової порожнини, з приводу якого тривало отримувала флюконазол. У подальшому після перенесеної пневмонії з'явилися часті закрепи, спочатку лікувалася консервативно, але без поліпшення. У віці 4 роки дівчинці провели колоноскопію, виявили «заслінку» в товстому кишечнику, яку розправили за допомогою колоноскопа. З 2016 р. дівчинка перебуває під спостереженням ендокринолога з приводу первинного гіпаратиреозу, який манифестував епізодом втрати свідомості та тонічним напружуванням м'язів. Параклінічно виявили низький рівень паратгормону в поєднанні з низькими рівнями загального та іонізованого кальцію. За даними магнітно-резонансної томографії, проведеної для виключення органічної патології головного мозку, не виявили патоморфологічних змін із боку центральної нервової системи. Це стало підставою для встановлення діагнозу гіпаратиреозу. Відтоді отримує тахістин і кальцій D₃-нікомед. У квітні 2023 року перенесла інфекцію COVID-19 (аналіз на РНК вірусу SARS-CoV-2 від 03.04.2023 позитивний), яка перебігала в тяжкій формі. Протягом останнього місяця дівчинка почала худнути, з'явився біль у шлунку, запах ацетону з рота. Звернулася по допомогу до гастроентеролога, але у зв'язку з різким погіршенням стану (появою блювання, запаху ацетону, гіперглікемії (рівень глюкози крові натще — 16,0–25,0 ммоль/л); ацетонурії (++++)) 26.10.2023, була ургентно госпіталізована до відділення анестезіології та інтенсивної терапії ОДКЛ, після стабілізації стану переведена до ендокринологічного відділення. Об'єктивно на момент госпіталізації: ріст — 155,5 см (-1,1 σ), маса тіла — 49 кг; індекс маси тіла — 20,4 кг/м²; температура тіла — 37,4°C; частота дихання — 30/хв; частота серцевих скорочень — 110/хв; артеріальний тиск — 110/70 мм рт. ст. Загальний стан тяжкий. У свідомості, але загальмована, дихання Кусмауля. Шкірні покриви і видимі слизові сухі, рубе-

оз шкіри обличчя. Запах ацетону з рота. Язик обкладений білим нальотом.

Особливості фенотипу: у цілому фенотип без вираженої стигматизації, але дещо широке чоло, аномальний прикус, гіоплазія емалі зубів, короткувата шия, низька границя росту волосся на шиї, наявний гіпертрихоз на шкірі передпліч, ознаки поширеного фолікулярного гіперкератозу, велика кількість родимок на шкірі, затримка спонтанного пубертату, формула статевого розвитку: Ax2, P2, Ma2–3, Me1. Щитоподібна залоза не збільшена. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легеньми: перкуторно — ясний легеневий звук, аускультативно — дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Тони серця задовільної звучності, ритмічні. Межі серця — у межах вікової норми. Живіт м'який, при пальпації чутливий в епігастральній ділянці. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не збільшена. Сечопускання вільне, діурез достатній. Випорожнення регулярні, оформлені.

Обстеження. *УЗД органів черевної порожнини* на момент госпіталізації від 26.10.2023: печінка розташована типово, не виступає з-під краю реберної дуги. Передньо-задній розмір правої долі — 109 мм, лівої — 52 мм. Паренхіма звичайної ехогенності, ехоструктура не змінена. Внутрішньопечінкові жовчовивідні протоки не розширені, не ущільнені. Проксимальна частина холедоха не розширена. Кровотік не порушений. Ворітна вена — 8 мм, не розширена. Жовчний міхур об'ємом 20 см³, грушеподібної форми, вміст анехогенний, однорідний. Підшлункова залоза розмірами: голівка — 19 мм, тіло — 12 мм, хвіст — 21 мм; візуалізується на всьому протязі. Контури чіткі, рівні. Структура неоднорідна за рахунок дифузних лінійних гіперехогенних включень. Вірсунгова протока не розширена. Селезінка розміром 105×44 мм (норма (N): 130×60 мм), розташована типово. Структура однорідна, звичайної ехогенності. Селезінкова вена не розширена. Нирки: права дещо ротована, розміром 100×40 мм, паренхіма — 15 мм; чашечка у верхньому полюсі — 8 мм, лоханка — 23 мм. Ліва нирка теж дещо ротована, розміром 101×41 мм, паренхіма — 16 мм, лоханка — 19 мм. Контури чіткі, рівні. Ехогенність паренхіми нирки звичайна. Диференціація корково-мозкового шарів збережена. Різко виражений метеоризм. Вільної рідини в черевній порожнині не виявлено.

УЗД щитоподібної залози від 03.11.2023: залоза розташована типово, перешийок — 3,5 мм. Об'єм правої частки — 4,1 см³, ізоехогенна, однорідна. Об'єм лівої частки — 2,2 см³. Тканина ізоехогенна. Ехоструктура неоднорідна за рахунок лінійних гіперехогенних включень. Капсула залози дещо ущільнена. Сумарний об'єм щитоподібної залози — 6,3 см³ (N: 5,58–12,13 см³).

УЗД серця від 26.10.2023: фракція викиду — 65%. Клапан легеневої артерії: градієнт тиску в легеневій артерії — 6 мм рт. ст. Кровотік пульсуючий. Листки перикарда без особливостей. Камери серця не поширені. Стінки міокарда не потовщені. Сумарна скоротливість добра.

За даними УЗД малого таза від 03.11.2023 виявлено ознаки помірної гіпоплазії внутрішніх геніталій: матка разом із шийкою у вигляді тяжу: розмір — 39×9×27 мм, об'єм — 5,5 см³. Правий яйник — 27×12×20 мм, об'єм — 3,2 см³, розташований на вході в малий таз. Ехогенність звичайна, фолікули поодинокі, до 2–5 мм. Лівий яйник — 27×19×20 мм, об'єм — 5,7 см³, розташований на вході в малий таз. Ехогенність звичайна, фолікули поодинокі, до 4–5–6 мм. У дуглазовому просторі вільна рідина не визначається.

Рентгенографія органів грудної клітки від 26.03.2023: легеневі поля рівномірно пневматизовані, корені структурні, синуси вільні. Границі серця в межах норми.

Загальний аналіз крові від 27.11.2023: гемоглобін — 134 г/л, еритроцити — 5,15×10¹²/л, лейкоцити — 9,9×10⁹/л, гематокрит — 41,8%, тромбоцити — 322 г/л, лейкоцитарна формула без патології, швидкість осідання еритроцитів — 5 мм/год.

Біохімічний аналіз крові від 31.11.2023: загальний білок — 70,7 г/л; сечовина — 2,7 ммоль/л; креатинін — 48,7 мкмоль/л; білірубін загальний — 21,0 мкмоль/л (прямої — 6,0 мкмоль/л; непрямої — 15,0 мкмоль/л); аланінамінотрансфераза — 38 од; аспартатамінотрансфераза — 3,49 од; натрій — 144,7 ммоль/л; хлориди — 105,5 ммоль/л; загальний кальцій — 2,06 ммоль/л (N: 2,1–2,7 ммоль/л). Кров на групі і резус від 26.10.2023: B(III) Rh-.

Результати обстежень від 31.10.2023 (5-та доба перебування в стаціонарі): глікований гемоглобін — 12,9% (N: 3,8–5,8%); С-пептид — 0,248 нг/мл (N: 0,9–7,1 нг/мл); естрадіол <20,0 нг/мл (N: 40–400 нг/мл); лютеїнізуючий гормон (ЛГ) — 31,3 нг/мл (N: 0,11–29,0 нг/мл); Фолікулоостимуючий (ФСГ) — 103,0 нг/мл

(N: 0,5–10,54 нг/мл). Вітамін D загальний — 45,8 нг/мл (достатній рівень: 30–100 нг/мл).

Імуноферментне дослідження крові на гормони і маркери щитоподібної залози від 01.11.2023: трийодтиронін вільний — 3,7 нмоль/л (N: 2,15–6,45 нмоль/л); тетраіодтиронін вільний — 20,1 нмоль/л (N: 10,3–35,8 нмоль/л); тиреотропний гормон — 0,55 МО/мл (N: 0,39–6,16 МО/мл); антитіла до тиреопероксидази — 6,4 МО/мл (N<40,0 МО/мл).

Глікемічний профіль: від 26.10.2023 — 28,1–20,1–5,38 ммоль/л; від 30.10.2023 — 16,0–7,0–6,1–9,9 ммоль/л; від 02.11.2023 — 9,4–7,3–6,3–5,7–6,52 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі на момент госпіталізації від 26.10.2023: світло-жовта, прозора, питома вага — 1001, рН=6, білок — немає, кетони +++++, лейкоцити — 4–6–4 у полі зору (п/з), епітелій плоский — 3–4–4 у п/з, еритроцити — 0–1–2 у п/з, фосфати (+).

Глюкозуричний профіль від 31.10.2023: I проба: цукор — 56 ммоль/л; ацетон — немає; II проба: цукор — 6 ммоль/л; ацетон — немає; III проба: цукор — немає; ацетон — немає.

Дитина проконсультована провідними спеціалістами з дитячої ендокринології, медичної генетики, а також гастроентерологом, пульмонологом, офтальмологом, алергологом, дитячим гінекологом.

На підставі даних анамнезу: маніфестація захворювання у вигляді недостатності паращитоподібних залоз у віці 7 років, затримка статевого розвитку за типом первинного гіпогонадізму в пубертаті, маніфестація у віці 15 років 11 місяців цукрового діабету I типу; зважаючи на клінічні прояви, описані вище, у тому числі певні особливості фенотипу (ознаки ектодермальної дисплазії), та беручи до уваги параклінічні показники: низькі рівні кальцію, паратгормону в період маніфестації, низький рівень естрогенів і дуже високий рівень гонадотропінів, періодичний висів із ротової порожнини *Candida albicans* та наявність дріжджових грибів у сечі (від 26.10.2023), а також беручи до уваги глікемічний профіль, глюкозурію, кетоацидоз, високий рівень глікованого гемоглобіну, зниження С-пептиду, встановлено діагноз — «Полігландулярний синдром I типу (некласична форма): цукровий діабет, I тип, уперше виявлений. Глікемічний контроль із високим ризиком для життя. Первинний гіпаратиреоз у стадії медикаментозної компенсації. Первинний гіпергонадотропний

гіпогонадізм. Субклінічний кандидоз. Гіпоплазія постійних зубів. Складний астигматизм обох очей».

В описаному випадку в пацієнтки наявна недостатність функції, як мінімум, трьох залоз внутрішньої секреції: парацитоподібних залоз, з чого практично маніфестувало захворювання у віці 7 років, недостатність статевих залоз за типом первинного гіпогонадізму, діагностована в пубертаті, та цукровий діабет I типу з кетоацидозом, що проявилось у віці 15,5 року. Явища слизово-шкірного кандидозу у хворої теж наявні у вигляді періодичного ураження шкіри та слизових, що виявлено під час ретельного збору анамнезу. Також наявні мінімальні фенотипові ознаки ектодермальної дисплазії. Хоча, за даними фінського дослідника J. Perheentupa [13], у більшості хворих АПС-1 маніфестує зі слизово-шкірного кандидозу, дослідження вітчизняних ендокринологів О.В. Большової та А.А. Дерев'янка [2] показують, що, як і в нашому випадку, першими проявами були ознаки паратиреоїдної недостатності, яку вони спостерігали практично у всіх хворих. Деякі іноземні дослідники, зокрема, M.S. Shapiro та співавт. [16], наводять аналогічні дані. Щодо цукрового діабету: за даними окремих авторів, при АПС-1 він спостерігається у 2–30% хворих [7], і в описаному нами випадку він теж наявний. Частіше до цього синдрому входить хронічна наднирникова недостатність, яку поки що не виявлено в пацієнтки, але залучення до патологічного процесу будь-якої залози внутрішньої секреції не має чітких закономірностей щодо віку маніфестації, тому слід мати настороженість щодо появи нових симптомів, як ендокринних, так і неендокринних. До останніх належать алопеція, вітіліго, гепатит, перніціозна анемія, целіакія тощо.

Отже, у наведеному випадку є всі підстави діагностувати АПС-1, але неklasичний його перебіг. Для остаточної верифікації діагнозу хворій рекомендовано молекулярно-генетичний аналіз на найпоширеніші мутації гена AIRE, який можливо провести тільки в закордонних лабораторіях, що є проблемним в умовах воєн-

ного часу, та визначення тканинноспецифічних антитіл проти залоз внутрішньої секреції.

Лікування проводиться за принципом замісної терапії, зважаючи на спектр ураження ендокринних органів. Зокрема, з приводу цукрового діабету призначено низько вуглеводну дієту та комбінацію інсуліну короткої дії (актрапід) і пролонгованого інсуліну середньої дії (протафан) у сумарній добовій дозі 40 од (0,8 од/кг маси тіла) з розподілом цієї дози відповідно до глікемічного профілю. З метою лікування гіпопаратиреозу рекомендовано щоденно підтримувальну дозу тахістину (дигідротахістеролу) 0,5 мг (12 крапель) 0,1% розчину 1 раз/добу та препарати кальцію. Для стимуляції функції яйників призначено трансдермальний пластир естрамон два рази на тиждень. Для оптимізації функції щитоподібної залози — препарати йоду курсами (йодомарин — 200 мкг 1 таб. × 1 раз/добу, 3 міс; потім йосен — 1 таб. × 1 раз/добу, 3 міс). Знаходиться під наглядом мультидисциплінарної команди Референтного центру з питань рідкісної (орфанної) патології ОДКЛ (ендокринолог, генетик, гастроентеролог, офтальмолог, алерголог).

Висновки

Аутоімунний полігландулярний синдром I типу є рідкісним (орфанним) захворюванням, у патогенезі якого поєднуються генетичні (мутації гена AIRE) та аутоімунні механізми розвитку захворювання.

Клінічною особливістю цього захворювання є множинні прояви недостатності ендокринних залоз у різних комбінаціях, які виявляються зазвичай у дитинстві, але окремі компоненти синдрому можуть маніфестувати в будь-якому віці.

Для вчасного виявлення, визначення та поліпшення прогнозу при АПС-1 необхідна обізнаність широкого кола лікарів щодо діагностики захворювання та моніторингу за цією групою хворих.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov EO, Tokareva HM, Niykova AM. (2021). Autoimunnyi poliglandulyarnyi syndrom: vypadok iz praktyky. In: Novyni i perspektyvy medychnoi nauky. Zb. mat. XXI conf. stud. ta mol. vchenyh. Pid red. Tverdohliba I.V., Bondarenko N.S. MOZ Ukrainy, Dnipro: 76. [Абатуров ЕО, Токарева НМ,

Нікутова АМ. (2021). Аутоімунний полігландулярний синдром: випадок з практики. Новини і перспективи медичної науки. Зб. мат. XXI конф. студ. та мол. учених. Під ред. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С. МОЗ України, Дніпро: 76]. URL: <https://repo.dma.dp.ua/7056/>.

2. Bolshova OV, Derevyanko AA. (2015). Osoblyvosti perebigu autoimunnyh poliendokrynnuh sindromiv u dityachomu ta pidlitkovomu vitsi. *Zdorovya Ukrainy: Peditriya, akusherstvo i ginekologiya*. [Большова ОВ, Дерев'яно АА. (2015). Особливості перебігу аутоімунних поліендокринних синдромів у дитячому та підлітковому віці. *Здоров'я України. Тематичний випуск: Педіатрія, акушерство та гінекологія*]. URL: <https://health-ua.com/article/17658-osoblivost-perebigu-automunnih-polendokrynnih-sindromiv-u-dityachomu-ta-pdltk>.
3. Bondarenko A, Chernyshova L, Hilfanova A, Niconez L, Sharapova S. (2017). Autoimmune Polyendocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED) as Primary Immunodeficiency: Spectrum of Clinical Manifestations. *Sovremennaya peditriya*. 3(83): 84–90. [Бондаренко АВ, Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Ніконець ЛД, Шарапова СО. (2017). Аутоімунний полігландулярний синдром I типу як первинний імунodefіцит: спектр клінічних проявів. *Современная педиатрия*. 3(83): 84–90]. doi 10.15574/sp.(2017).83.84. URL: <https://med-expert.com.ua/journals/ua/autoimunnij-poliglanduljarnij-sindrom-tipu-jak-pervinnij-immunodeficit-spektr-klinichnih-projaviv/>.
4. Bourgault S, Baril C, Vincent A, Heon E, Ali A, MacDonald I et al. (2015). Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome, type 1: a case series. *Brit. J. Ophthalmol.* 99: 1536–1542.
5. Cetani F, Barbesino G, Borsari S, Pardi E, Cianferotti L et al. (2001). A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 4747–4752.
6. Cranston T, Boon H, Olesen MK, Ryan FJ, Shears D, London R et al. (2022). Spectrum of germline AIRE mutations causing APS-1 and familial hypoparathyroidism. *Europ. J. Endocrinol.* 187: 111–122.
7. Empendium. (2019). Vnutrishni chvoroby. Autoimunnyi poliglandulyarnyi syndrom 1 typu. Pidruchnyk, zasnovanyi na pryntsyupah dokazovoyi medytsyny (2018/2019). Adaptovanyi grupou ukraïnskych ekspertiv za red. prof. A.S. Svintsitskogo: 895–896. [Empendium. (2019). Внутрішні хвороби. Аутоімунний полігландулярний синдром 1-го типу. Підручник, заснований на принципах доказової медицини (2018/2019). Адаптований групою українських експертів за ред. проф. А.С. Свінцицького: 895–896]. URL: <https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.IV.K.1.1>.
8. Lee D, Streeten EA, Chan A, Lwin W, Tian L, Pellegrino da Silva R et al. (2017). Exome sequencing reveals AIRE mutations as a cause of isolated hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102: 1726–1733.
9. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. (1980). Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr. Ann.* 9: 154–162.
10. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. (1981). Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 60: 355–362.
11. OMIM. (2024). Autoimmune polyendocrine syndrome, type 1, with or without reversible metaphyseal dysplasia; APS1. 240300 Edit History: alopez 01/23/24. URL: <https://www.omim.org/entry/240300?search=APS%201%20240300&highlight=1%20240300%20aps>.
12. Pearce SHS, Cheetham T, Imrie H, Vaidya B, Barnes ND, Bilous RW et al. (1998). A common and recurrent 13-bp deletion in the autoimmune regulator gene in British kindreds with autoimmune polyendocrinopathy type 1. *Am. J. Hum. Genet.* 63: 1675–1684.
13. Perheentupa, J. (1980). Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). In: Eriksson A.W.; Forsius H.R.; Nevanlinna H.R.; Workman P.L.; Norio R.K.: *Population Structure and Genetic Disorders*. New York: Academic Press (pub.): 583–587.
14. Rosatelli MC, Meloni A, Meloni A, Devoto M, Cao A, Scott HS et al. (1998). A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum. Genet.* 103: 428–434.
15. Scott HS, Heino M, Peterson P, Mittaz L, Lalioti MD, Betterle C et al. (1998). Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. *Molec. Endocr.* 12: 1112–1119.
16. Shapiro MS, Zamir R, Weiss E, Radnay J, Shenkman L. (1987). The polyglandular deficiency syndrome: a new variant in Persian Jews. *J. Endocrinol. Invest.* 10: 1–7.
17. Soderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E et al. (2004). Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 557–562.
18. Wolff ASB, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J et al. (2007). Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92: 595–603.
19. Zaidi G, Sahu RP, Zhang L, George G, Bhavani N, Shah N et al. (2009). Two novel AIRE mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) among Indians. *Clin. Genet.* 76: 441–448.
20. Zlotogora J, Shapiro MS. (1992). Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J. Med. Genet.* 29: 824–826.

Відомості про авторів:

Фоменко Надія Миколаївна — лікар-генетик вищої кат., лікар-педіатр вищої кат., к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0001-6992-9182>.

Синюверська Ольга Богданівна — лікар-педіатр вищої кат., д.мед.н., проф., зав. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2. <https://orcid.org/0000-0003-1072-3782>.

Березна Тамара Григорівна — лікар-алерголог вищої кат., к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2. <https://orcid.org/0000-0002-2252-7175>.

Чорна Наталія Володимирівна — гол. експерт з дитячої ендокринології ДООЗ ОДА, лікар-ендокринолог вищої кат. КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня». Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0009-0003-7316-839X>.

Бобрикович Ольга Сергіївна — зав. референтного центру з питань орфанних захворювань КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня»; к.мед.н., доц. каф. дитячих хвороб післядипломної освіти ІФНМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Коновальця, 132. <https://orcid.org/0000-0002-6095-3319>.

Стаття надійшла до редакції 06.02.2024 р., прийнята до друку 09.04.2024 р.