

МАСТЕР-КЛАСС

Е.В. Большова, д.м.н., руководитель отдела детской эндокринной патологии, **А.А. Деревянко**, **Д.И. Деревянко**, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа

В 1946 году Уитакер и соавт. описали классическую триаду: гипопаратиреоз, кожно-слизистый кандидоз и первичная надпочечниковая недостаточность, которая является классическим портретом аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа (АПС1). В литературе можно встретить следующие названия этого синдрома: APCCED – autoimmune polyendocrinopathy, candidosis, ectodermal dystrophy, MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis, синдром Уитакера, кандидополиэндокринный синдром. АПС1 встречается редко, частота заболевания несколько выше в Финляндии (1:25000), в популяции иранских евреев (1:9000) и у жителей Сардинии (1:12500). АПС1 характеризуется полиорганным поражением, вызванным аутоиммунными механизмами. При АПС1 поражаются в основном эндокринные органы, развивается гипопаратиреоз, недостаточность надпочечниковых желез, сахарный диабет, недостаточность гонад и гипотиреоз. Неэндокринные проявления заболевания – это аутоиммунный гепатит, витилиго, пернициозная анемия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, алопеция. Тип наследования заболевания – аутосомно-рецессивный, вызван мутацией в гене AIRE, который расположен на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3). Сегодня известно более 50 мутаций гена AIRE. Большинство из них наследуются рецессивно, но есть доказательства доминантного наследования некоторых мутаций (G228W). Генотип AIRE – это не единственная детерминанта фенотипа больных с АПС1, одной из них может выступать также HLA класса II.

Диагноз АПС1 обычно устанавливается при наличии двух компонентов из числа следующих: гипопаратиреоз, недостаточность надпочечниковых желез, кандидоз кожи и слизистых. Манифестация АПС1 происходит в детском возрасте в отличие от АПС 2 и 3 типа. Признаки АПС появляются постепенно, иногда между развитием отдельных компонентов проходят годы и десятки лет. Строгой последовательности возникновения компонентов синдрома не существует. Первым компонентом АПС1 часто является кандидоз кожи и слизистых, связанный с дисфункцией Т-клеток. Выраженность кандидоза варьирует от легкого течения с поражением одного или нескольких ногтей до массивного процесса с поражением слизистых оболочек рта, пищевода, желудка, кишечника. Гипопаратиреоз является самым частым компонентом АПС1 и встречается у большинства пациентов. Хроническая недостаточность надпочечников обычно манифестирует как третий компонент синдрома, после кандидоза и гипопаратиреоза. Выявление одного из этих заболеваний должно направлять диагностику на поиск других компонентов АПС1.

Клинический случай

Больной А., 17 лет, находился на обследовании и лечении в отделе детской эндокринной патологии ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины».

Жалобы при поступлении: слабость, головокружение, подергивание мышц лица, отставание в росте и генитальном развитии, микотические высыпания на коже и грибковое поражение ногтей.

Анамнез заболевания: болен с возраста 1 год, когда появились признаки микотического поражения кожи. В возрасте 1,5 года присоединилось грибковое поражение ногтей. Находился под наблюдением дерматолога с диагнозом: стрептодермия, трихофития, системный кандидоз. Периодически получает курсы антимикотических препаратов, однако отмечается только временное улучшение дерматологической симптоматики.

В десятилетнем возрасте появились судороги, выявлен низкий уровень кальция в крови. В апреле 1997 года в клинике института установлен диагноз: параэндокринный синдром, гипопаратиреоз, системный кандидоз. Назначена терапия препаратами кальция, витамина D (альфакальцидол, кальцитриол), наблюдается у дерматолога по поводу микоза кожи и онихомикоза.

В возрасте 12 лет установлен диагноз: хроническая надпочечниковая недостаточность, начата терапия преднизолоном и флудрокортизоном.

Анамнез жизни: родился от третьей нормально протекавшей беременности у молодых здоровых родителей. Масса тела при рождении 3200 г, длина тела 53 см. До года ребенок рос и развивался нормально. В возрасте 1 год появились жалобы на красные пятна по телу, стоматит.

В возрасте 1 год 8 месяцев мальчику установлен диагноз «ретикулогистиоцитоз Лангерганса». Ребенок наблюдался гематологом, получал этиопатогенетическую терапию, дексаметазон. Течение заболевания рецидивирующее. В 1995 году установлен диагноз «хронический персистирующий гепатит». В настоящее время согласно заключению гематолога отмечается клинико-лабораторная ремиссия. В декабре 2001 года отмечались компрессионные переломы тел грудных позвонков.

Данные осмотра и физического исследования

Ребенок повышенного питания, наблюдаются признаки экзогенного гиперкортицизма – матронизм. На коже лица, туловища, конечностей – многочисленные микотические высыпания ярко-красного цвета с шелушением. Онихомикоз всех ногтевых пластинок (рис. 1).

Рост мальчика 136 см, вес 44 кг. По росту отстает от нормы на 2,5σ. Генитальное развитие резко задержано, соответствует I стадии по Таннеру (рис. 2). Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, мягко-эластической консистенции, безболезненна при пальпации. Клинических признаков нарушения функции щитовидной железы нет.

При объективном обследовании симптомов латентной тетании нет – симптомы Хвостека, Труссо отрицательные.

Аускультативно: сердце и легкие в норме. Перкуторно – ясный легочный звук, границы сердца не изменены. Частота

сердечных сокращений – 85 ударов в минуту, тоны четкие, ритмичные. Артериальное давление 110/75 мм рт. ст., D=S.

Живот мягкий, безболезненный, отмечается незначительный метеоризм. Пальпаторно определяется гепатомегалия до 2 см.

Симптом Пастернацкого отрицательный.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови: Hb – 132 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 1,0. СОЭ – 9 мм/ч. Лейкоциты – $3,9 \times 10^9$ /л; юные – 0%, палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 70%, лимфоциты – 23%, моноциты – 6%. Глюкоза крови натощак – 5,2 ммоль/л.

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1014 г/л; белок, глюкоза – не выявлены; реакция – слабо щелочная; лейкоциты – 3-4 в поле зрения; слизь, оксалаты – нет.

Результаты лабораторных исследований суммированы в таблице.

ЭКГ – синусовая (дыхательная) – аритмия со средней ЧСС 77 уд/мин.

Электрическая ось сердца не отклонена. Преобладает электрическая активность левого желудочка. Удлинение интервала QT может свидетельствовать о гипокальциемии.

ЭЭГ – на фоне общемозговых изменений биоэлектрической активности головного мозга ирритативного характера регистрируется судорожная готовность головного мозга.

Рентгенограмма черепа – остеопороз спинки турецкого седла, признаков внутричерепной гипертензии нет.

Рентгенологический возраст – 12 лет.

МРТ головного мозга: очаговые изменения в паренхиме мозга и признаки объемных новообразований не выявлены. Киста правой гайморовой полости.



Е.В. Большова

Окулист – глазные среды прозрачны, глазное дно в норме, сложный миопический астигматизм.

УЗИ: надпочечники – правый размерами 18×13 мм, левый – 16×13 мм. Дополнительные образования в области их проекции не определяются. УЗИ почек, щитовидной железы – без патологии. Печень увеличена на 2 см, эхогенность тканей местами увеличена за счет умеренных диффузных фиброзных изменений.

Денситометрия костной ткани – выраженный остеопороз.

Консультация невропатолога: эпилептический синдром (вторичный) у ребенка с гипопаратиреозом.

Ортопед: выраженный остеопороз грудного отдела позвоночника (Th6, Th7, Th11, Th12).

Комментарии по выявленным изменениям

Физикальное обследование данного пациента позволяет говорить о выраженном системном кандидозе. Течение заболевания хроническое, рецидивирующее. Несмотря на наличие лабораторных данных, указывающих на гипокальциемии, клинических признаков латентной гипокальциемии не выявлено – симптомы Хвостека и Труссо отрицательные. Низкий уровень паратгормона, низкий уровень общего и ионизированного кальция сыворотки (несмотря на терапию препаратами кальция и витамина D) свидетельствуют о гипофункции паращитовидных желез. Уровень гипокальциемии нашел отражение и на кардиограмме пациента – удлинение интервала QT. Пациент длительно принимал большие дозы глюкокортикоидов для лечения сопутствующей патологии – ретикулогистиоцитоза Лангерганса и гепатита. В настоящее время наблюдаются клинические признаки экзогенного гиперкортицизма, выраженные явления остеопороза, подтвержденные данными денситометрии и рентгенографии. Показатели АКТГ и кортизола в норме (на терапии).

Половое и физическое развитие пациента задержано, отмечается повышение уровня ЛГ и ФСГ, что позволяет говорить о гипергонадотропном гипогонадизме.

Признаков нарушения структуры и функции щитовидной железы нет.

Клинический диагноз: аутоиммунное полиэндокринное заболевание I типа; системный кандидоз кожи и слизистых; гипопаратиреоз, состояние медсубкомпенсации; хроническая надпочечниковая недостаточность, состояние медсубкомпенсации; гипергонадотропный гипогонадизм; эпилептический синдром; остеопороз грудного отдела позвоночника.

Диагноз системного кандидоза кожи и слизистых установлен дерматологами в раннем возрасте пациента. В пользу гипопаратиреоза свидетельствует судорожный синдром, низкий уровень паратгормона и кальция сыворотки. Диагноз гипокортицизма установлен ранее, о субкомпенсированном состоянии



Рис. 1. Онихомикоз ногтевых пластинок



Рис. 2. Задержка полового развития

свидетельствует нормальный уровень АКТГ и признаки экзогенного гиперкортицизма. Повышенный уровень ЛГ и ФСГ и I стадия генитального развития по Таннеру позволили нам поставить диагноз гипергонадотропного гипогонадизма, а консультации невролога и ЭЭГ – эпилептического синдрома. Диагноз остеопороза грудного отдела позвоночника установлен консультантом ортопедом при помощи результатов ультразвуковой денситометрии и рентгенографии позвоночника.

важными. Для своевременности постановки диагноза самым важным является знание клиницистами разнообразных проявлений этого тяжелого заболевания. Наличие двух классических компонентов синдрома позволяет поставить диагноз, но даже в тех случаях, когда присутствует только один, педиатры, невропатологи, дерматологи, эндокринологи в зависимости от первичной манифестации должны рассматривать возможность дальнейшего развития синдрома. Для выявления каждого из

Таблица. Результаты лабораторных исследований

Название исследования	Значение	Норма
Паратгормон (пг/мл)	0,1	13-70
ТТГ, мЕд/л	6,2	0,17-4,05
T ₄ , пмоль/л	19,0	11,5-23,0
АКТГ	30,0	7,20-63,3
Кортизол	180	177-536
ЛГ, мМЕ/л	20,4	0,04-3,6
ФСГ, мМЕ/л	15,3	1,79-5,12
Кальций сыворотки, ммоль/л	1,9	2,02-2,6
Ионизированный калий, ммоль/л	0,88	0,9-1,27
Фосфор, ммоль/л	1,33	1,3-2,26
Общий билирубин, ммоль/л	8,8	
Калий сыворотки, ммоль/л	5,1	
Натрий сыворотки, ммоль/л	138,0	
Общий белок, г/л	4,7	
Кальций мочи, ммоль/сут	8,0	2,5-6,25
Фосфор мочи, ммоль/сут	0,70	0,61-1,9
17-ОКС (сумм.) мкмоль/сут	0,30	
17-КС (сумм.) мкмоль/сут	24,5	

План лечения

1. Альфакальцидол по 1 капсуле 4 раза в сутки. Патогенетически оправдано использование у пациентов с гипопаратиреозом именно активных форм витамина D, которые не нуждаются в паратгормоне для превращения в активный метаболит. У данного пациента прием альфакальцидола показан также с учетом выраженности остеопороза.

2. Карбонат кальция 500 мг – 3 таблетки в сутки. Назначение препарата показано как стандарт лечения пациентов с гипопаратиреозом и остеопорозом. Адекватность дозировки препаратов витамина D и кальция следует контролировать, измеряя уровень кальция и фосфора сыворотки.

3. Преднизолон: утром 1 табл., в обед 1 табл.; флудрокортизон 1 табл. в сутки как заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности. Так как была произведена коррекция дозы, необходим контроль уровня АКТГ через месяц, постоянный контроль артериального давления и при необходимости коррекция дозы.

4. Тестостерон (в виде пропионата, фенилпропионата, изокапроноата и деканоата; суммарная доза тестостерона в 1 ампуле – 176 мг) 1 раз в месяц рекомендован как заместительная терапия гипогонадизма.

5. Выполнение рекомендаций дерматолога, невропатолога, ортопеда, наблюдение гематолога.

Выводы

Для безопасности пациента своевременная диагностика АПС1 и постоянное наблюдение являются чрезвычайно

компонентов синдрома используют стандартные диагностические методики. Особое значение имеет диагностика недостаточности надпочечников, поскольку развитие острого адреналового криза может привести к гибели больного. Особенностью развития синдрома у данного пациента была резкая выраженность системного кандидоза, сопутствующая патология в виде ретикулоэритроцитоза Лангерганса и хронического гепатита, из-за присоединения которых потребовалось назначение больших доз глюкокортикоидов. Стратегия лечения многочисленных эндокринных и неэндокринных дисфункций при АПС1 базируется на лечении отдельных компонентов синдрома. Хотя есть единичные публикации о возможной пользе от иммуносупрессивной терапии для лечения пациентов с синдромом, полученные данные не подтверждают возможность их широкого использования. Таким образом, хотя АПС1 встречается у детей редко, зачастую он имеет тяжелое течение и приводит к инвалидизации больных. Учитывая разнообразие клинических проявлений АПС1 у детей, в комплекс обследования должны входить многочисленные гормональные, биохимические, клинические обследования, осмотр невропатологом, окулистом, стоматологом. Настороженность узких специалистов в отношении возможности развития синдрома у детей с первичной манифестацией будет способствовать ранней диагностике и своевременной медикаментозной коррекции выявленных компонентов синдрома.

Педиатрия • Новини

Тільки зберігаючи здоров'я дітей, ми сформуємо здорову націю

Президент України поставив перед урядом і громадські завдання, вирішення якого є безумовним пріоритетом для всієї системи охорони здоров'я країни. Це – реалізація найважливішого за роки незалежності України національного проекту «Нове життя – нова якість материнства і дитинства».

Мета проекту – створення потужної перинатальної служби у 27 регіонах України. Для успішної його реалізації наказом Міністерства охорони здоров'я України затверджена спеціальна міжгалузева експертна група та план підготовки і підвищення кваліфікації кадрів для перинатальних центрів.

Організація обласних перинатальних центрів дасть змогу надавати консультативно-діагностичну, лікувальну і реабілітаційну допомогу з використанням сучасних лікувально-діагностичних технологій найбільш важкому контингенту вагітних жінок, породіллям і новонародженим.

Проект передбачає, що в усіх обласних центрах будуть створені перинатальні центри третього рівня, де сконцентруються висококваліфіковані фахівці, встановлять сучасне обладнання, використовуватимуть найсучасніші технології. Та все ж таки ми маємо пам'ятати, наскільки важливою є первинна ланка, організація перинатальної допомоги на першому і другому рівнях.

Міністерство розробило концепцію подальшого розвитку перинатальної допомоги і план реалізації заходів концепції, які затверджені відповідним наказом. Концепція переглядає підходи до регіоналізації, сприяє розбудові ланцюга організації надання допомоги на різних рівнях надання медичної допомоги.

Відповідно до концепції медична допомога вагітним і новонародженим буде надаватися на трьох рівнях.

На першому рівні певний обсяг акушерсько-гінекологічної допомоги буде надавати лікар загальної практики або сімейної медицини, а на другому – створені міжрайонні акушерські відділення, перинатальні центри.

Реформування передбачає укрупнення потужних пологових стаціонарів шляхом реорганізації мало- і середньопотужних пологових стаціонарів. Тому міжрайонні перинатальні центри мають приймати не менше 400 пололів на рік, а радіус їх обслуговування не буде перевищувати 60 км. Для віддалених гірських районів умови будуть індивідуальними. У міжрайонних центрах обов'язково функціонуватимуть відділення анестезіології й інтенсивної терапії, а акушер-гінеколог і лікар-неонатолог будуть готові прийняти пацієнтку цілодобово.

Національний проект «Нове життя – нова якість материнства і дитинства» реалізується трьома етапами.

2011 року планується введення в експлуатацію восьми перинатальних центрів у восьми регіонах, 2012 року – дев'яти, 2013 року – десяти.

Сьогодні від 30 до 60% родопомічних відділень в областях приймають менше 300 пололів на рік, що впливає на рівень кваліфікації фахівців і, відповідно, якість медичної допомоги.

Реорганізація сприятиме чіткому розподілу рівнів надання медичної допомоги і дасть змогу дотримуватися переліку надання базових послуг перинатальної допомоги.

При цьому необхідно дотримуватися етапності, наступності й безперервності надання медичної допомоги на основі організації трирівневої системи медичної допомоги вагітним, породіллям і новонародженим.

Майбутній стан здоров'я дітей на 50% залежить від їхнього способу життя

Головним завданням сьогодення є створення умов для виховання у кожного громадянина нашої держави почуття відповідальності за власний стан здоров'я, формування потреб стосовно вибору здорового способу життя.

Спосіб життя дітей і молоді у структурі чинників впливу на формування стану здоров'я становить понад 50%. Лише 30% дітей можуть виконати нормативи фізичного навантаження на уроках фізичної культури без ризику для здоров'я.

Детреновані діти майже не бувають на вулиці, проводячи більшу частину часу біля комп'ютера або телевізора. За даними соціологічних опитувань, 25% хлопчиків починають курити у віці 11 років, вживати алкоголь – у віці 13 років.

Підтвердженням цієї ситуації є трагічні випадки на уроках фізкультури, коли діти виявляються неготовими навіть до невеликих фізичних навантажень.

Спільно з Міністерством освіти МОЗ України адекватно відреагувало на цю ситуацію, переглянувши нормативи занять з фізичного виховання і змінивши систему залучення до уроків фізичної культури. Ми змінили підходи до проведення профілактичних оглядів дітей у лікувальних закладах з акцентом на обов'язкову участь батьків. Це сприятиме кращому результату і формуванню відповідальності батьків за здоров'я власної дитини. Саме від мікроклімату в родині та процесу виховання залежить здоровий спосіб життя дитини і протидія шкідливим звичкам.

Здоровою може бути та доросла людина, яка була здоровою у дитячому і підлітковому віці. Саме цей вік

найбільш благодатний для формування здорового способу життя.

В умовах сьогодення особливо потребує удосконалення робота з інформованості та навчання населення навичок профілактики, безпечної поведінки на самперед підлітків і їх батьків.

Задля виконання цієї мети в різних областях України створена мережа із 93 «Клінік, дружніх до молоді», у яких надають медико-соціальні послуги дітям і молоді на принципах дружнього підходу. Їх завданням є збереження психічного здоров'я, у тому числі у складних життєвих обставинах; попередження виникнення ризикової поведінки та зменшення впливу її наслідків; профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ/СНІД; збереження репродуктивного здоров'я і підготовка до усвідомленого батьківства, допомога асоціальним родинам тощо.

Досвід України Всесвітня організація охорони здоров'я оцінила як позитивний і такий, що є прикладом для інших європейських держав.

Міністерство впевнене, що спільними зусиллями й активною співпрацею можна розв'язати всі проблеми і створити умови для всебічного розвитку дітей і забезпечення їхніх прав.

В Україні закріпилася тенденція зростання народжуваності та зменшення смертності дітей

В Україні проживає 8 млн 81 тис. 126 дітей віком від 0 до 18 років, з них 508 544 дитини віком до року, 1 млн 597 тис. 566 підлітків.

Право дитини на життя й охорону здоров'я гарантовано Конвенцією про права дитини ООН, Основами законодавства про охорону здоров'я і законом України «Про охорону дитинства».

Над їх реалізацією постійно працює медична галузь.

Порівняно з минулими роками уряд майже у півтора рази збільшив фінансування вітчизняної охорони здоров'я, у тому числі й державних програм, спрямованих на поліпшення здоров'я дітей.

В Україні закріпилася тенденція щодо зростання народжуваності та зменшення смертності дітей, у тому числі малюкової.

2010 року відбулося пологів у кількості 491 591 і народилося 497 689 немовлят (2009 року – 512 526).

Стабілізувався показник малюкової смертності, який 2010 року становив 9,1 на тисячу народжених живими проти 9,4 за аналогічний період 2009 року. Померло 4564 дитини віком до року (за 12 місяців 2009 року – 4802). Завдяки поступовому впровадженню системи сучасних перинатальних технологій (збільшення партнерських пологів до 51%) вдалося знизити рівень ускладнених пологів з 50 майже до 33,2%, що суттєво впливає на рівень материнської та малюкової смертності. Також важливим є те, що у два рази зросла кількість нормальних пологів.

Як наслідок цих заходів продовжує знижуватися рівень захворюваності немовлят. З 2001 року на 43% відбулося зниження показника захворюваності новонароджених в акушерських стаціонарах.

Завдяки створенню в Україні чіткої організаційної системи діяльності родопомічних закладів спільно з центрами профілактики і боротьби зі СНІДом знизився рівень інфікування новонародженого від матері, хворої на ВІЛ/СНІД, з 7,2% 2007 року до 6,2%.

В Україні налічується 165 121 дитина-інвалід. Щороку понад 18 тис. дітей стають інвалідами. Для цієї категорії дітей дуже важливою є реабілітація.

Для цього продовжується розвиток закладів медичної реабілітації дітей в Україні. Працює 41 реабілітаційний центр. З 2010 року розпочато створення нових потужних центрів ранньої медико-соціальної реабілітації в будинках дитини (усього 48). Це відчутне доповнення до існуючої мережі.

Як і в багатьох інших країнах, в Україні запроваджено систему скринінгу новонароджених на фенілкетонурию і гіпотиреоз, а з 2011 року – на муковісцидоз і адреногенітальний синдром.

Сьогодні в Україні за кошти державного бюджету централізовано здійснюються заходи з дотримання у першу чергу прав дітей з обмеженими можливостями здоров'я, зокрема медикаментозне забезпечення дітей, хворих на первинні (вроджені) імунodefіцити, гемофілію, муковісцидоз, дитячий церебральний параліч, гіпофізарний нанізм, хронічний вірусний гепатит, фенілкетонурию, розсіяний склероз, ниркову недостатність, хворобу Гоше, онкологічні та гематологічні захворювання.

Незважаючи на зусилля медиків, стан здоров'я дітей викликає тривогу.

Прикро констатувати, що протягом останніх років не вдається уникнути тенденції до зростання рівнів захворюваності та поширеності хвороб серед дітей, які порівняно з 2003 роком зросли на 19 і 15% відповідно.

На рівень захворюваності впливає збільшення кількості новоутворень, хвороб ендокринної системи, органів дихання і травлення.