

Аутоиммунный гепатит как первое проявление аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у девочки 5 лет

Е.А. Яблокова¹, А.М. Римская¹, Ю.П. Гринцевич¹, А.В. Витебская¹, Е.В. Борисова¹,
А.А. Шавров¹, С.И. Ибрагимов¹, Е.М. Орлова², Л.С. Созаева², М.И. Грамматопуло³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ООО «Лечебный центр – Детство», Москва, Россия

Autoimmune hepatitis as the first manifestation of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in a 5-year-old girl

Е.А. Yablokova¹, А.М. Rimskaya¹, Yu.P. Grintsevich¹, А.В. Vitebskaya¹, Е.В. Borisova¹,
А.А. Shavrov¹, S.I. Ibragimov¹, Е.М. Orlova², L.S. Sozaeva², M.I. Grammatopulo³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;

³Medical Center-Childhood LLC, Moscow, Russia

Аутоиммунный гепатит — хроническое воспалительное заболевание печени неясной этиологии; распространенность ювенильного аутоиммунного гепатита неизвестна. Аутоиммунный гепатит встречается у 10–20% пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа — редким (орфанным) заболеванием, для которого в 70–100% случаев характерна клиническая триада: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и надпочечниковая недостаточность, а также более 25 возможных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных проявлений.

В приведенном наблюдении аутоиммунный гепатит у девочки 5 лет стал первым клиническим проявлением заболевания. Появление у ребенка симптомов хронического кожно-слизистого кандидоза позволило предположить и подтвердить генетически диагноз аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа до присоединения поражения эндокринных органов. У девочки выявлены нонсенс-мутации R257* и p.Q94* гена *AIRE* в компаунд-гетерозиготном состоянии. Позднее появилось еще одно аутоиммунное расстройство — распространенное витилиго.

Своевременная диагностика аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у ребенка с первым неэндокринным аутоиммунным проявлением, начало терапии и дальнейшее медицинское ведение позволили предотвратить тяжелые осложнения и улучшить качество жизни пациентки.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа, ген *AIRE* мутация R257*, мутация p.Q94*, хронический кожно-слизистый кандидоз, витилиго, лечение.

Для цитирования: Яблокова Е.А., Римская А.М., Гринцевич Ю.П., Витебская А.В., Борисова Е.В., Шавров А.А., Ибрагимов С.И., Орлова Е.М., Созаева Л.С., Грамматопуло М.И. Аутоиммунный гепатит как первое проявление аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у девочки 5 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 101–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-101-108

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory liver disease of unknown etiology; the prevalence of juvenile autoimmune hepatitis is unknown. Autoimmune hepatitis occurs in 10–20% of patients with type 1 autoimmune polyendocrine syndrome, a rare (orphan) disease, which is characterized by a clinical triad in 70–100% of cases: chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and adrenal insufficiency, as well as more 25 possible autoimmune endocrine and non-endocrine manifestations.

This study describes a case of a 5-year-old girl with autoimmune hepatitis as the first clinical manifestation of the disease. The symptoms of chronic mucocutaneous candidiasis enabled us to suggest and genetically confirm the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 before the lesions of endocrine organs. The girl had nonsense mutations R257* and p.Q94* of the *AIRE* gene in a compound heterozygous state. Later, there appeared another autoimmune disorder — common vitiligo.

Timely diagnosis of type 1 autoimmune polyendocrine syndrome in a child with the first non-endocrine autoimmune manifestation, initiation of therapy and further medical management made it possible to prevent severe complications and improve the patient's quality of life.

Key words: children, autoimmune hepatitis, type 1 autoimmune polyendocrine syndrome, *AIRE* gene R257* mutation, p.Q94* mutation, chronic mucocutaneous candidiasis, vitiligo, treatment.

For citation: Yablokova E.A., Rimskaya A.M., Grintsevich Yu.P., Vitebskaya A.V., Borisova E.V., Shavrov A.A., Ibragimov S.I., Orlova E.M., Sozaeva L.S., Grammatopulo M.I. Autoimmune hepatitis as the first manifestation of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in a 5-year-old girl/Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(4): 101–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-101-108

Аутоиммунные заболевания печени — хронические воспалительные болезни печени неясной этиологии, для которых характерны наличие циркулирующих аутоантител и повышение уровня IgG в крови. Группа включает аутоиммунные гепатиты, холестатические заболевания и перекрестный синдром (overlap-syndrome). Аутоиммунные заболевания

печени более агрессивно протекают в детском возрасте и в отсутствие своевременной иммуносупрессивной терапии могут быстро привести к развитию цирроза печени [1, 2].

Распространенность аутоиммунных гепатитов в мире варьирует от 4 до 25 случаев на 100 тыс. населения [1–3]. Истинная распространенность юве-

нильного аутоиммунного гепатита (АИГ) неизвестна, заболеваемость динамично растет в детской и взрослой популяциях [1–3].

Выделяют два типа ювенильного аутоиммунного гепатита: АИГ-1, серопозитивный по антителам к гладким мышцам (SMA) и/или антиядерным антителам (ANA), к растворимому антигену печени (анти-SLA/LP); АИГ-2, серопозитивный по антителам к микросомам почек и печени 1-го типа (a-LKM-1) и/или антителам к цитозолу печени 1-го типа (a-LC-1). Указанные типы различаются наличием специфических аутоантител, тяжестью проявлений, клиническим ответом на терапию. Прогноз для АИГ-2 менее благоприятный [1, 2].

Первые клинические проявления аутоиммунного гепатита у детей крайне вариабельны – от бессимптомных форм (10% случаев) до фульминантной печеночной недостаточности, больше характерной для АИГ-2 [1, 4]. Наиболее часто (до 50% случаев) отмечается острый гепатит; у 25–40% пациентов заболевание течет незаметно с нарастанием жалоб в течение нескольких месяцев; в 10% случаев заболевание выявляется после развития осложнений портальной гипертензии – цирроза печени, желудочно-кишечного кровотечения

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Яблокова Екатерина Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-3364-610X
e-mail: catcom@list.ru

Римская Алена Михайловна – студентка VI курса Института клинической медицины Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-9536-5819

Гринцевич Юлия Петровна – студентка VI курса Института клинической медицины Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5048-7820

Витебская Алиса Витальевна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5689-0194

Борисова Елена Васильевна – к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-4893-6185

Шавров Антон Андреевич – к.м.н., зав. отделением эндоскопии Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-0178-2265

Ибрагимов Султанбек Иманшапиевич – к.м.н., врач отделения эндоскопии Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-6651-8249

119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Орлова Елизавета Михайловна – д.м.н., вед. науч. сотр., доц. кафедры детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6196-5322

Созаева Лейла Салиховна – к.м.н., ст. науч. сотр. Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0002-5650-1440;

117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Грамматопуло Мария Ивановна – врач-гастроэнтеролог ООО «Лечебный центр – Детство», ORCID: 0000-0002-5203-3053

119021 Москва, Дашков пер., д. 7

и гиперспленизма [1–6]. По крайней мере у 1/3 больных аутоиммунным гепатитом имеется цирроз печени на момент постановки диагноза [1].

Основой диагноза аутоиммунного гепатита служит комбинация клинических, биохимических, иммунологических и морфологических проявлений: повышение уровня циркулирующих аутоантител и IgG в крови, гипергаммаглобулинемия, а также морфологические проявления перегородочного гепатита [1–3]. Для диагностики используются балльные упрощенные диагностические критерии IAHG [1–3], достоверный диагноз аутоиммунного гепатита возможен после исключения вирусных гепатитов (А, В, С, Е, Эпштейна–Барр вирусного), болезни Вильсона–Коновалова, неалкогольной жировой болезни печени, лекарственного гепатита [1]. Титр аутоантител 1:40 считается диагностическим для взрослых, для детей этот уровень ниже – 1:20 при определении ANA и SMA или 1:10 при определении анти-LKM1 [1–3]. Биопсия печени считается обязательной для первичной диагностики аутоиммунного гепатита и для дальнейшей отмены иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивная терапия аутоиммунного гепатита предполагает длительное назначение глюкокортикостероидов (ГКС) – преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут и азатиоприна в дозе до 2 мг/кг/сут. Длительность иммуносупрессивной терапии до попытки ее отмены обычно не менее 2–3 лет [1, 2]. У большинства пациентов снижение в крови уровня аминотрансфераз на 80% достигается в первые 2 мес терапии. Без лечения прогноз неблагоприятный – смертность в течение 10 лет может достигать 90% [2].

В 61,8% случаев аутоиммунный гепатит не единственное аутоиммунное заболевание пациента и ассоциирован с наличием широкого спектра других внепеченочных аутоиммунных или иммуноопосредованных заболеваний – синдрома Шегрена, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, целиакии [1–3, 7]. Кроме того, аутоиммунный гепатит встречается у 10–20% пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа [1, 7, 8].

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа (autoimmune polyendocrine syndrome type 1; autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy/dysplasia – APECED; OMIM 240300) – редкое моногенное заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования. Заболевание встречается во всем мире с наибольшей распространенностью в скандинавских странах (1:25 тыс.), в Италии (1:14 400), среди иранских евреев (1:9000) [9, 10].

Развитие данного синдрома обусловлено биаллельной мутацией гена аутоиммунного регулятора *AIRE*, расположенного на хромосоме 21, в регионе 21q22.3. Ген экспрессируется в тимусе, лимфатиче-

ских узлах и селезенке [9], его отсутствие приводит к подавлению экспрессии аутоантигенов в тимусе, нарушению негативной селекции Т-лимфоцитов, потенцируя развитие множественных аутоиммунных эндокринных и неэндокринных проявлений [11].

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа имеет полиморфную клиническую картину с поражением многих органов, течение заболевания очень вариабельно. По данным исследований на относительно многочисленных когортах пациентов, классическая триада – хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность – проявляется у 70–100% пациентов. Наличие двух симптомов из типичной триады подтверждает диагноз синдрома даже без генетического исследования мутаций в гене *AIRE*. Однако, помимо этих трех наиболее часто встречающихся симптомов, возможно развитие более 25 других компонентов. Среди них эндокринные (сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, недостаточность функции яичников/яичек, гипопитуитаризм) и неэндокринные проявления [9–13].

Неэндокринные аутоиммунные проявления могут затрагивать разные системы органов: чаще наблюдаются изменения кожи и ее придатков – витилиго (15–30%), алопеция (25–40%), гипоплазия зубной эмали (25–75%), ониходистрофия (20–50%); заболевания желудочно-кишечного тракта – энтеропатия (25–30%), атрофический гастрит (10–30%) и аутоиммунный гепатит (10–20%) [10–13]. Разный возраст и порядок манифестации основных и более редких проявлений приводят к сложностям клинической диагностики. Подозрение на аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа служит показанием к поиску мутаций гена *AIRE*, определению уровня аутоантител к омега-интерферону и альфа-интерферону (anti-IFN- α , ω), специфичных для указанного синдрома [11–14].

Аутоиммунный гепатит при аутоиммунном полиэндокринном синдроме 1-го типа выделен в отдельную группу, не относящуюся ни к АИГ-1, ни к АИГ-2, поскольку в этом случае часто выявляются другие аутоантитела – к цитохрому CYP450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6) и очень специфичные для этого варианта аутоиммунного гепатита аутоантитела к AADC (декарбоксилазе ароматических L-аминокислот) [10–15] – антигену, который экспрессируется в цитозоле гепатоцита. Среди наблюдаемых когорт пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа значительно варьирует частота аутоиммунного гепатита – от 4 до 43%, а также выраженность клинических проявлений – от бессимптомного повышения активности трансаминаз до фульминантных форм с летальным исходом [10, 12, 13, 15].

Патогенетическая терапия синдрома не разработана. Объем лечения определяется терапией каж-

дого из имеющихся составных компонентов заболевания: заместительная терапия при эндокринном поражении, препараты альфа-кальцидола и кальция при гипопаратиреозе, иммуносупрессия при аутоиммунном гепатите и аутоиммунной энтеропатии, противогрибковая терапия при хроническом кожно-слизистом кандидозе.

Прогноз при аутоиммунном полиэндокринном синдроме 1-го типа также вариабелен и зависит от сочетания компонентов заболевания. Несвоевременная диагностика, тяжелое течение с развитием жизнеугрожающих, труднокурабельных состояний, неадекватная заместительная гормональная терапия на фоне психологических проблем у таких пациентов обуславливают раннюю смертность [10]. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у ребенка с проявлениями аутоиммунного гепатита в дебюте заболевания.

Клинический случай. Девочка 13 лет поступила повторно 08.2019 г. в отделение гастроэнтерологии Университетской детской клинической больницы (УДКБ) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова с жалобами на эпизодические ноющие боли в эпигастральной области без связи с приемом пищи, боли в коленных и голеностопных суставах непостоянного характера, утомляемость, изменения ногтевой пластины II пальца правой кисти, распространенное изменение пигментации кожи. Ребенок наблюдается в отделении гастроэнтерологии УДКБ с 7 лет.

Анамнез жизни. Девочка от третьей физиологической беременности, роды самостоятельные на 40-й неделе. Масса тела при рождении 4580 г, длина 58 см. Раннее психомоторное развитие по возрасту. В периоде новорожденности и в раннем возрасте не болела. Перенесенные детские инфекции: ветряная оспа в 2016 г. Вакцинация проведена согласно национальному календарю до развития основного заболевания, без реакций. Диаскинтест всегда отрицательный. Наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта не отягощена.

Анамнез заболевания (рис. 1). Начало заболевания с 08.2012 г. (5 лет) с эпизодов фебрильной лихорадки, сопровождавшейся распространенными пятнисто-папулезными высыпаниями, артралгиями, летучими артритами межфаланговых суставов кистей и коленных суставов, ноющих болей в животе в параумбиликальной области, явлений гепатита – умеренная гепатомегалия по данным ультразвукового обследования, синдром цитолиза – повышение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) до 104 ед/л, аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 128 ед/л, С-реактивный белок ++++. Неоднократно госпитализирована по месту жительства (детское инфекционное отделение г. Смоленска в 08.2012; кардиологическое отделение ОГБУЗ «Детской клинической больницы» г. Смоленска в 10–12.2012) для установления диа-

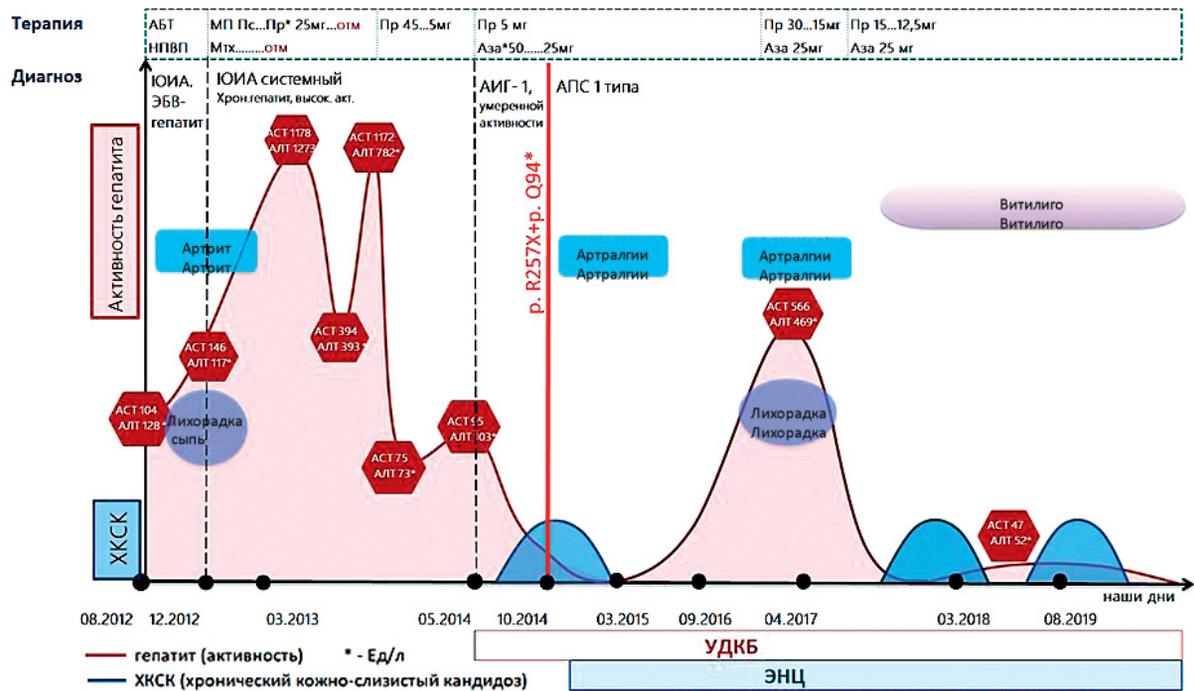


Рис. 1. Динамика основных клинических синдромов заболевания.

Fig. 1. Graph of dynamic changes in clinical disease syndromes.

ХКСК – хронический кожно-слизистый кандидоз; Пр – преднизолон; Аза – азатиоприн; Мтх – метотрексат; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЮИА – ювенильный идиопатический артрит; АПС – 1 – аутоиммунный полигландулярный синдром-1; ЭБВ – Эпштейна-Барр вирус МП; Пс – пульс-терапия метилпреднизолоном; АБТ – антибактериальная терапия; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; УДКБ – университетская детская клиническая больница (Сеченовский Университет); ЭНЦ – эндокринологический научный центр (НМИЦ эндокринологии).

гноза. При обследовании обращало внимание следующее: СОЭ 33–41 мм/ч, гемоглобин 109 г/л, АсАТ 117 ед/л, АлАТ 146 ед/л, ANA отрицательные, anti-LKM 5 МЕ/мл (норма). Исключено течение иерсиниоза, хламидиоза (РПГА), токсоплазмоза (ИФА), обнаружены антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ЭБВ): IgG-EBNA >500 ед/мл, цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции IgG 95,6 ед/мл. Установлен клинический диагноз: ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системная форма (аллергосептический вариант), активность III степени, ЭБВ-гепатит, умеренной активности. Терапия включала ГКС (метилпреднизолон в виде пульс-терапии в дозе 5 мг/кг, на курс 3 инъекции), метотрексат 5 мг/нед инъекционно, нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные препараты, препараты урсодезоксихолевой кислоты.

При повторной госпитализации в кардиологическое отделение в 03.2013 (6 лет) наблюдалась высокая цитолитическая активность, превышающая норму почти в 35 раз (АсАТ 1178 ед/л, АлАТ 1273 ед/л). Метотрексат был отменен, назначен преднизолон внутримышечно 30 мг, 4 инъекции, затем перорально в дозе 1 мг/кг (25 мг/сут) до 2 нед с последующей отменой по 10 мг, затем по 5 мг преднизолона в неделю – со снижением цитолитической активности, превышающей норму в 10 раз (АлАТ 394 ед/л, АсАТ 393 ед/л). После отмены препарата вновь

наблюдалось нарастание цитолитической активности до уровня, превышающего норму в 33 раза (АлАТ 1172 ед/л, АсАТ 782 ед/л). Возобновлена терапия преднизолоном 45 мг/сут (1,5 мг/кг) – 1 мес, с медленным снижением до 5 мг/сут, на фоне лечения к 02.2014: АсАТ 75 ед/л, АлАТ 73 ед/л, щелочная фосфатаза 202 ед/л, γ-глутамилтранспептидаза 27 ед/л.

При первой госпитализации в гастроэнтерологическое отделение УДКБ в 05.2014 (в возрасте 7 лет) во время обследования отмечалось следующее: клинический анализ крови без патологических изменений, АлАТ 103 ед/л, АсАТ 95 ед/л, ANA 1:80, γ-глобулины 23%, IgG 21,7 г/л. Установлен диагноз аутоиммунного гепатита 1-го типа (ANA-положительный), умеренной активности. Проводилась комбинированная иммуносупрессивная терапия – продолжен прием преднизолона 5 мг/сут, назначен азатиоприн 25 мг/сут с увеличением дозы до 50 мг/сут (1,5 мг/кг) и препарат урсодезоксихолевой кислоты 250 мг/сут (9 мг/кг). В течение 5 мес отмечена нормализация уровней АсАТ, АлАТ.

При повторной госпитализации в УДКБ в 10.2014 г. обнаружены признаки грибкового поражения слизистой оболочки полости рта, онихомикоза пальцев рук. Впервые был предположен аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа. Девочка была консультирована в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. При обследовании данных,

подтверждающих эндокринные нарушения, наиболее типичные для этого заболевания (гипопаратиреоз и гипокортицизм), не получено — уровни кальция, фосфора, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и ренина в пределах референсных значений. Однако по данным генетического исследования диагноз аутоиммунного полиэндокринного синдрома I-го типа был подтвержден. Выявлены мутации гена *AIRE* в компаунд-гетерозиготном состоянии: нон-сенс-мутации R257* и p.Q94*.

При иммунологическом обследовании был обнаружен высокий индекс нейтрализующих anti-IFN- α , ω . Определен положительный индекс аутоантител к AADC. Уровень аутоантител к 21-гидроксилазе (антигену надпочечников) был низким, клинические проявления надпочечниковой недостаточности отсутствовали.

На фоне противогрибковой терапии купировались и более года не беспокоили явления онихомикоза, кандидоза слизистых оболочек. Базисная терапия аутоиммунного гепатита продолжалась в прежнем объеме: преднизолон 5 мг/сут, азатиоприн 50 мг/сут.

Повторно ребенок госпитализировался в УДКБ с частотой 1–2 раза в год. Предъявлялись эпизодические жалобы на слабость, утомляемость, ноющие боли в эпигастальной области и правом подреберье, отмечались явления онихомикоза пальцев рук, по данным лабораторных исследований — без патологических изменений. При обследовании в 11.2016 (возраст 10 лет): титр ANA 1:80, по данным фиброэластометрии печени выявлен фиброз I степени. Коррекция дозы базисной терапии не проводилась, назначались повторные курсы противогрибковой терапии флуконазолом (внутри), натамицином, аморфином (местно).

В 04.2017 г. (10,5 года), через неделю после перенесенной ветряной оспы отмечался эпизод фебрильной лихорадки в течение 3 дней, болей в коленных и голеностопных суставах, ноющих болей в эпигастальной области и правом подреберье без связи с приемом пищи. Госпитализирована по месту жительства (Смоленская областная детская клиническая больница). При обследовании: в общем анализе крови увеличение СОЭ до 42 мм/ч, высокий биохимический синдром цитолиза — АсАТ 566 ед/л, АлАТ 469 ед/л, лейкоцитурия до 120 в п/зр., следы белка в общем анализе мочи. Девочка получала преднизолон 30 мг (1 мг/кг) в течение 2 нед, затем рекомендованы снижение дозы по 5 мг в неделю до 15 мг/сут, азатиоприн 25 мг/сут, препарат урсодезоксихолевой кислоты 500 мг/сут (15 мг/кг), ингибитор протонной помпы эзомепразол 20 мг — 8 нед, антибактериальная терапия (цефиксим 7 дней). На фоне терапии через 2 нед пребывания в стационаре АсАТ и АлАТ стабилизировались в пределах нормы, СОЭ 8–15 мм/ч, анализ мочи без патологических изменений. Под лаборатор-

ным контролем к 06.2017 г. доза преднизолона снижена до 15 мг/сут, азатиоприн 25 мг/сут, урсодезоксихолевая кислота 500 мг/сут.

С 06.2017 (12 лет) у ребенка отмечено появление множественных очагов витилиго, назначена местная терапия такролимусом 0,1%. С 2018 г. (13 лет) наблюдается рецидив онихомикоза — получала повторные курсы противогрибковой терапии. Уровни АлАТ и АсАТ, кальция, фосфора, IgG, γ -глобулинов, АКТГ, кортизола и ренина сохранялись в пределах референсных значений.

При настоящей госпитализации в возрасте 13 лет (08.2019 г.) при осмотре обращает внимание появление множественных очагов депигментации — витилиго на коже лица, нижних конечностях (на тыле стоп, коленях), единичные — в локтевой области, на спине (рис. 2, 3). Отмечен прогрессирующий онихомикоз II пальца правой кисти (рис. 4). При осмотре полости рта выявлена гипоплазия зубной эмали. Функция сердца и легких не нарушена. Живот умеренно вздут, болезненный при пальпации в эпигастрии, зоне Шоффара, а также в точках Кера и Кача. Край печени выступает из-под края реберной дуги на 1 см по правой среднеключичной линии, ровный, мягкоэластичный, селезенка не пальпируется. Стул и диурез не изменены.

Данные лабораторных исследований: в общем анализе крови и мочи без патологических изменений; в иммунологическом и биохимическом анализе крови — гиперхолестеринемия (6,11 ммоль/л); уровни щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, АсАТ, АлАТ, показатели кальция, фосфора, γ -глобулинов, IgG, АКТГ, кортизола и ренина в пределах референсных значений. ANA 1:40. Аутоантитела к 21-гидроксилазе исследовались трижды с разницей в 1–2 года за период наблюдения, и они оставались ниже порогового уровня.

При эзофагогастродуоденоскопии выявлен кандидоз пищевода (рис. 5), гастрит антрального отдела, Нр-негативный (быстрый уреазный тест). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — эхопризнаки незначительного увеличения печени, экзогенность печени не изменена, паренхима однородная; уплотнение стенок желчного пузыря, симптом «плавающих хлопьев» в просвете желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы.

Совокупность данных анамнеза, лабораторного и инструментального обследования позволяет сформулировать окончательный клинический диагноз.

Основной: аутоиммунный полиэндокринный синдром I-го типа (мутации гена *AIRE* в компаунд-гетерозиготном состоянии: R257* и p.Q94*); хронический кожно-слизистый кандидоз (рецидивирующий онихомикоз, кандидозный эзофагит, стоматит); аутоиммунный гепатит, низкой активности; витилиго сегментарное; гипоплазия зубной эмали.

Сопутствующий диагноз: хронический гастрит антральный, Нр-не ассоциированный, обострение. Дисфункция билиарного тракта с билиарным сладжем.

Рекомендовано: преднизолон 13,75 мг/сут со снижением дозы (по 1,25 мг преднизолона в неделю) до 10 мг/сут; азатиоприн 25 мг/сут постоянно, препараты урсодезоксихолевой кислоты 0,5/сут длительно, флуконазол, 150 мг внутрь на 5 нед, на ногтевую пластину аппликации: натамицин 2%, аморолфин 5% — до исчезновения пораженных участков ногтя; калия аспарагинат, карбонат кальция, микрокапсулированный панкреатин, алюминия фосфат; на очаги витилиго аппликации: такролимус 0,1%. Для профилактики хронического кожно-слизистого кандидоза рекомендованы курсы флуконазола 150 мг/сут 7 дней 2–3 раза в год.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении первыми симптомами заболевания у ребенка 5 лет были эпизоды лихорадки, артриты и артралгии в суставах конечностей, пятнисто-папулезные высыпания. По совокупности клинических проявлений после исключения инфекционной причины был установлен диагноз системной формы ЮИА, начата терапия

нестероидными противовоспалительными препаратами, антибактериальная терапия, а в последующем пульс-терапия ГКС, метотрексатом.

Сложность первичного диагноза в данном наблюдении определялась полиморфизмом первых клинических симптомов системного заболевания, во многом имеющего маску ЮИА. Следует отметить, что артралгии беспокоят почти 80% пациентов в дебюте аутоиммунного гепатита [1, 3, 7] вне зависимости от его активности. Сочетание лихорадки, артралгии и кольцевидной эритемы описано как первое проявление аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у детей младшего возраста в 15% случаев, даже без проявлений гепатита [10, 12].

Однако высокий персистирующий цитолиз до 35 верхних границ нормы по уровню АЛТ послужил основанием для обследования ребенка в гастроэнтерологическом отделении, диагноз ЮИА был поставлен под сомнение, предположен и подтвержден диагноз аутоиммунного гепатита 1-го типа (ANA-положительного). Титр ANA достигал 1:80 до начала иммуносупрессивной терапии. Согласно упрощенным диагностическим критериям IAING [2] суммарный показатель до лечения в данном случае составил 7 баллов — «вероятный аутоиммунный гепатит». У пациентки в момент постановки диагноза

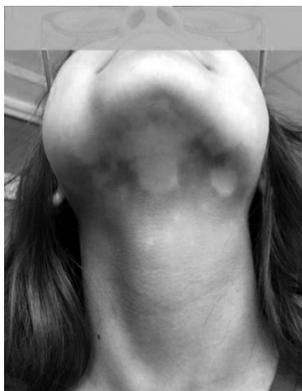


Рис. 2. Витилиго кожи лица и шеи (четкая линия депигментации кожи).

Fig. 2. Vitiligo of the face and neck skin (the line between the depigmented and pigmented zones).



Рис. 3. Витилиго кожи стоп.

Fig. 3. Vitiligo of the feet skin.



Рис. 4. Онихомикоз II пальца правой кисти.

Fig. 4. Onychomycosis II finger of the right hand.

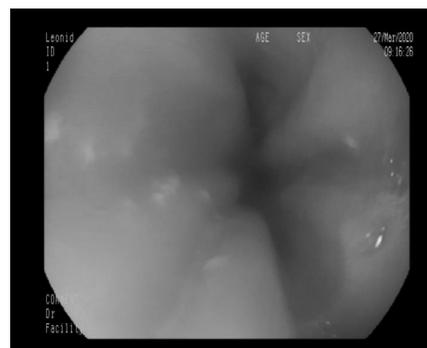


Рис. 5. Кандидоз слизистой пищевода (ЭГДС).

Fig. 5. Esophageal mucosa candidiasis (upper GI tract endoscopy).

отмечался положительный эффект от терапии ГКС, но режимы их применения отличались от рекомендованных при лечении аутоиммунного гепатита, уровень АЛАТ и АсАТ не достиг нормы и вновь повышался до исходного после отмены ГКС.

Первые проявления хронического кожно-слизистого кандидоза у пациентки с аутоиммунным гепатитом обусловили необходимость консультации эндокринолога для исключения аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. Следует отметить, что среди 138 пациентов с этим заболеванием, наблюдавшихся в Институте эндокринологии Эндокринологического научного центра, в 67% случаев первым проявлением заболевания был неэндокринный компонент: более чем у 50% – хронический кожно-слизистый кандидоз, у 2% – аутоиммунный гепатит [10].

У представленной больной найдены мутации гена *AIRE* в компаунд-гетерозиготном состоянии – известная нонсенс-мутация R257* и нонсенс-мутация p.Q94*, не описанная ранее у других пациентов [10]. Мутация p.R257* (с.769C>T) считается самой частой мутацией гена *AIRE* (до 76% наблюдений [10]) для российской популяции, а также типичной для финской, польской и словенской когорты пациентов [9–11, 13].

При иммунологическом обследовании обнаружен высокий индекс нейтрализующих anti-IFN- α , ω – диагностических маркеров аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа, что подтвердило диагноз [14]. Определен положительный индекс аутоантител к AADC. Эти аутоантитела были выявлены впервые в европейском исследовании у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа и гепатитом [15].

Девочка получает лечение ГКС (преднизолон), что может «маскировать» симптомы надпочечниковой недостаточности, частично замещая недостающий кортизол. В таком случае особое значение придается исследованию аутоантител к 21-гидроксилазе, которые дополнительно свидетельствуют об аутоиммунной агрессии против надпочечников и риске ее развития. В данном наблюдении уровень аутоантител на протяжении периода наблюдения оставался ниже порогового значения, также отсутствовали клинические проявления манифестной надпочечниковой недостаточности. Тем не менее пациенты с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа

относятся к группе высокого риска развития опасной для жизни первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Это значительно ухудшает прогноз заболевания и требует мониторинга симптомов, уровня аутоантител и гормонов, своевременной диагностики и назначения заместительной терапии. Требуется обучение родителей распознаванию симптомов острого адреналового криза и оказанию первой помощи [10, 14, 16].

В течение последних 2 лет отмечено появление и прогрессирование витилиго, расцениваемого как еще одно проявление аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (встречается у 30% больных с этим синдромом). Гипоплазия зубной эмали, отмечаемая у 75% пациентов [10, 12], может быть легко диагностирована при осмотре.

Заключение

Вариабельность клинических проявлений аутоиммунного гепатита в детском возрасте нередко отсрочивает правильный диагноз и назначение адекватной иммуносупрессивной терапии. В представленном наблюдении аутоиммунный гепатит стал первым клиническим проявлением аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа. Сочетание аутоиммунного гепатита у ребенка с хроническим кожно-слизистым кандидозом, дополнительными эндокринными и аутоиммунными симптомами должно настораживать практикующего гастроэнтеролога в плане указанного наследственного заболевания, имеющего худший прогноз и требующего других режимов наблюдения. Особенность представленного клинического случая заключается в обнаружении аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа на основании сочетанного течения аутоиммунного заболевания – аутоиммунного гепатита с хроническим кожно-слизистым кандидозом до присоединения поражения эндокринных органов. Пациент с первыми проявлениями аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа попадает чаще всего не к эндокринологу, поэтому своевременный диагноз возможен лишь при высокой информированности врачей об этой нозологической форме, мультидисциплинарном подходе к постановке диагноза и ведению таких больных. Правильно подобранная терапия позволит предотвратить тяжелые осложнения и улучшить качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Fischler B., Gupta G. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN* 2018; 66(2): 345–360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. МЗ РФ. Союз педиатров России. 2015. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/> ссылка активна на 19.02.2021. [Federal clinical guidelines for medical management of autoimmune hepatitis in children. МН РФ. Union of pediatricians of Russia. 2015. (in Russ.)]
3. Вольнец Г.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Маткаш В.В. Аутоиммунный гепатит у детей: современное состоя-

- ние проблемы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28(5): 18–34. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Skvortsova T.A., Matkash V.V. Autoimmune Hepatitis in Children: The Current State of the Problem. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2018; 28(5): 18–34. (in Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-18-34>
4. Di Giorgio A., Bravi M., Bonanomi E., Sonzogni A., Colledan M., D'Antiga L. et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune etiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 159–164. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000593
 5. Строчкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Zubovich A.I., Павловская Е.В., Матинян И.А. Варианты манифестации аутоиммунного гепатита у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2018; 97(6): 8–13. [Strokovaya T.V., Surkov A.G., Bagaeva M.E., Zubovich A.I., Pavlovskaya E.V., Matinyan I.A. Variants of the manifestation of autoimmune hepatitis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(6): 8–13 (in Russ.)]
 6. Porta G., Carvalho E., Santos J.L., Gama J., Borges C.V., Seixas R.B. et al. Autoimmune hepatitis in 828 Brazilian children and adolescents: clinical and laboratory findings, histological profile, treatments, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* 2019; 95: 419–427. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.04.007
 7. Guo L., Zhou L., Zhang N., Deng B., Wang B. Extrahepatic Autoimmune Diseases in Patients with Autoimmune Liver Diseases: A Phenomenon Neglected by Gastroenterologists. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 2376231. DOI: 10.1155/2017/2376231
 8. Van Gerven N.M., de Boer Y.S., Mulder C.J., van Nieuwkerk C.M., Bouma G. Autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2016; 22(19): 4651–4661. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4651
 9. Peterson P., Pitkänen J., Sillanpää N., Krohn K. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 348–357. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02384.x
 10. Orlova E.M., Sozaeva L.S., Kareva M.A., Ofstedal B.E., Wolff A.S.B., Breivik L. et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(9): 3546–3556. DOI: 10.1210/jc.2017-00139
 11. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15(1): 10–16. [Kuzmenko N.B., Varlamova T.V., Mersiyanova I.V., Raikina E.V., Bobrynina V.O., Shcherbina A.Y. Molecular genetic diagnosis of primary immunodeficiency states (literature review and own clinical observations). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2016; 15(1): 10–16. (in Russ.)]
 12. Ferre E.M., Rose S.R., Rosenzweig S.D., Burbelo P.D., Romito K.R., Niemela J.E. et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016; 1: e88782. DOI: 10.1172/jci.insight.88782
 13. Bruslerud Ø., Oftedal B.E., Landegren N., Erichsen M., Bratland E., Lima K. et al. A longitudinal follow-up of Autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 2975–2983. DOI: 10.1210/jc.2016-1821
 14. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусьби Э., Карева М.А. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа (первый опыт в России). *Проблемы эндокринологии* 2015; 5: 9–13. [Orlova E.M., Sozaeva L.S., Karmanov M.E., Breivik L., Husby E., Kareva M.A. New immunological methods for the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome of the 1st type (first experience in Russia). *Problemy endokrinologii* 2015; 5: 9–13. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl20156159-13
 15. Husebye E.S., Gebre-Medhin G., Tuomi T., Perheentupa J., Landin-Olsson M., Gustafsson J., Rorsman F., Kämpe O. Autoantibodies against aromatic L-amino acid decarboxylase in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 147–50. DOI: 10.1210/jcem.82.1.3647
 16. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014; 442. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. I.I. Dedov, V.A. Peterkova (eds.) Moscow: Praktika, 2014; 442. (in Russ.)]

Поступила: 10.01.20

Received on: 2020.01.10

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.