

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Орлова Елизавета Михайловна

Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты,
генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз

Специальность: 14.01.02, эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант: директор Института детской эндокринологии ФГБУ
«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН
В.А. Петеркова

Москва, 2017

Содержание

Содержание	2
Введение	8
Актуальность исследуемой темы	8
Цель	10
Задачи	10
Научная новизна	12
Практическая значимость	14
Апробация работы	17
Внедрение результатов исследования в практику	18
Публикации	18
Объем и структура диссертации	18
Личный вклад автора	18
Глава 1. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа. Обзор литературы. .	20
1.1. Основные исторические вехи накопления знаний о АПС 1 типа	20
1.2. Номенклатура	21
1.3. Эпидемиология. Опыт разных стран.	21
1.4. Клинический портрет заболевания	25
1.5. Классическая клиническая триада, или основные компоненты.....	29
Хронический кожно-слизистый кандидоз	29
Гипопаратиреоз	32
Хроническая надпочечниковая недостаточность	32
1.6. Другие «неосновные» клинические компоненты	33
Эндокринопатии	33

Эктодермальные проявления	35
Болезни желудочно-кишечного тракта	36
Болезни крови	39
1.7. Лечение АПС 1 типа	39
1.8. Редкие проявления АПС-1 (описания в литературе).	40
Интерстициальная болезнь легких (бронхиолит)	40
Поражение почек	43
Пигментная дегенерация сетчатки у пациентов	46
Метафизарная дисплазия	47
1.9. Ген AIRE.....	49
Структура белка AIRE.....	49
Экспрессия AIRE	50
Функция AIRE	50
«Гены-мишени» AIRE	52
Мутации в гене AIRE	52
Доминантно-негативный эффект некоторых мутаций в гене AIRE.....	56
Мутации или полиморфизмы в гене AIRE и другие аутоиммунные заболевания	57
1.10. Роль белка AIRE в формировании иммунологической толерантности ...	59
1.11. Спектр аутоантител, определяемых при АПС 1 типа	59
Аутоантитела к омега-интерферону и альфа2-интерферону как маркер АПС 1 типа.....	60
Аутоантитела к интерлейкинам 17 типа	64
Орган-специфические антитела.....	65

1.12.	Исследование субпопуляций лимфоцитов у пациентов с АПС 1	68
1.13.	Заключение.....	68
Глава 2. Материалы и методы		69
2.1.	Дизайн исследования.....	69
	Критерии включения в исследование.....	69
	Критерии диагноза АПС 1 типа.....	70
	Диагностика каждого компонента.....	70
2.2.	Наблюдение.....	71
2.3.	Генетические исследования (исследование гена AIRE)	72
2.4.	Иммунологические исследования.....	73
	Радиоиммунный анализ (РИА)	73
	Метод определения антител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$ с использованием клеточной культуры НЕК-blue.	74
2.5.	Статистическая обработка данных	76
Глава 3. Вариабельность клинических проявлений АПС 1 типа		77
3.1.	Демография АПС-1 в России	77
	Общая характеристика группы.....	77
	Национальность.....	78
3.2.	Спектр и частота клинических компонентов	78
	Диагностика	79
	Сопутствующая патология.....	86
3.3.	Три основных клинических компонента	86
	Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)	88
	Гипопаратиреоз (ГПТ)	92

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН)	95
3.4. Другие компоненты	99
Сахарный диабет	99
Преждевременное истощение яичников (ПИЯ)	111
Патология щитовидной железы	111
Алопеция	112
Витилиго	115
Гипоплазия зубной эмали	116
Патология желудочно-кишечного тракта	118
Пернициозная (В12-дефицитная) анемия	120
Аутоиммунный гепатит	121
Другие нарушения ЖКТ	123
Хроническая почечная недостаточность (тубулоинтерстициальный нефрит, ТИН)	123
Синдром гипокалиемии	125
Синдром аутоиммунной кольцевидной (или полиморфной) эритемы	125
Патология органа зрения	127
3.5. Течение заболевания: результаты длительного (15 летнего) наблюдения	127
3.6. Причины смерти	138
3.7. Социальный статус	144
3.8. Конечный рост	144
3.9. Беременность и фертильность	145
3.10. Сопутствующие заболевания	146

3.11. Редкие проявление и необычные клинические случаи.....	147
Метафизарная дисплазия	147
Пигментная ретинопатия.....	152
Птоз.....	156
Мозжечковая атаксия	158
Тиреотропинома	164
Аутоиммунная парциальная красно-клеточная аплазия	166
Глава 4. Спектр мутаций в гене AIRE, выявленных в российской когорте пациентов с АПС-1	173
4.1. Известные мутации.....	175
4.2. Новые мутации.....	177
Глава 5. Исследование аутоантител к интерферонам, цитокинам и орган-специфических аутоантител	186
5.1. Аутоантитела к омега-интерферону	186
5.2. Аутоантитела к альфа2-интерферону	187
5.3. Аутоантитела к интерлейкину-22 (IL-22).....	189
5.4. Аутоантитела к интерлейкинам-17F (IL-17F)	191
5.5. Антитела к 21-ОН	192
5.6. Антитела к SCC.....	194
5.7. Аутоантитела к NALPS	196
5.8. Аутоантитела к CYP1A2	198
5.9. Аутоантитела к AADC.....	200
5.10. Аутоантитела к бета-клеткам поджелудочной железы и инсулину (GAD, ZnT8, IA2).....	201

5.11. Аутоантитела к KCNRG	201
Глава 6. Генно-иммуно-фенотипические корреляции	203
6.1. Сестры с АПС-1 из монозиготной двойни	205
Сестра А	206
Сестра Б	216
6.2. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями с неподтвержденным диагнозом АПС-1	218
Пациенты с очаговой алопецией	218
Пациенты с первичной ХНН	220
Аутоиммунный гепатит	221
Витилиго	221
Глава 7. Обсуждение и заключение	223
Выводы	232
Практические рекомендации	234
Алгоритм 1. Диагностика АПС 1 типа	235
Алгоритм 2. Наблюдение за пациентами с АПС 1 типа	237
Список литературы	239
Список иллюстраций	262
Приложение	265
Список сокращений	265
Клиническая характеристика, спектр аутоантител и мутации в гене AIRE у пациентов с АПС 1 типа	138 268

Введение

Актуальность исследуемой темы

Аутоиммунные заболевания желез внутренней секреции являются одной из основных проблем в эндокринологии. Все органы эндокринной системы могут подвергаться аутоиммунному воспалению с исходом в нарушение структуры и функции железы, которое в свою очередь приводит чаще к дефициту, реже к избыточной секреции гормонов. Часто встречается сочетанное аутоиммунное поражение нескольких эндокринных органов. Вместе с тем аутоиммунные эндокринопатии могут наблюдаться в сочетании с аутоиммунным заболеванием других органов и систем. Классификация аутоиммунных полиэндокринных синдромом, предложенная в 1980 году на симпозиуме, посвященном аутоиммунным эндокринным болезням в Нью-Йорке, Neufeld and Blizzard [101], основывалась сугубо на клинических проявлениях. В зависимости от наличия или отсутствия болезни Аддисона (первичной надпочечниковой недостаточности) синдромы подразделялись на 2 и 3 типы, а к АПС 1 типа было отнесено редкое и своеобразное заболевание с хроническим кандидозом кожи и слизистых, надпочечниковой недостаточностью и гипопаратиреозом. За прошедшие 35 лет многое изменилось в нашем понимании аутоиммунных полиэндокринных синдромов, и классификация Neufeld, которая в дальнейшем на основании более детального клинического разделения, дополнилась еще несколькими типами аутоиммунных полиэндокринных синдромов. Сначала эту концепцию разделения на типы в зависимости от наличия тех или иных клинических компонентов существенно изменило открытие в 1997 году гена аутоиммунного регулятора, *AIRE* (*AutoImmune Regulator*), мутации в котором, как установил Finish-German APECED cosortium [140], приводят к развитию именно АПС 1 типа, то есть была найдена причина - дефект белка «аутоиммунного регулятора», в результате которого происходят характерные для этого синдрома нарушения. Это открытие ознаменовало новые перспективы в изучении аутоиммунных полиэндокринных

синдромов и вообще аутоиммунных заболеваний. Тем не менее, за прошедшие с 1997 года десятилетия, несмотря на фундаментальные исследования по изучению белка «аутоиммунного регулятора», патогенез этого редкого синдрома не до конца ясен. Также весьма актуальным остается вопрос, какую роль этот белок играет в развитии других аутоиммунных полиэндокринных или полиорганных заболеваний. Чрезвычайно важным также является изучение особенностей клинических проявлений при дефекте белка «аутоиммунного регулятора», иммунологических маркеров и взаимосвязи этих проявлений с конкретными мутациями в гене *AIRE*.

Также очень важной для практической медицины является проблема диагностики полиэндокринных синдромов при отсутствии соответствия клиническим критериям данного синдрома. Поскольку АПС 1 типа относится к чрезвычайно редким заболеваниям, то исследования на больших выборках представляют большую ценность. Самая большая группа пациентов, которая изучалась в Финляндии, включает в себя 91 пациента. Всего в мире по опубликованным данным описано около 400 пациентов с этим синдромом разными группами исследователей из Финляндии, Норвегии, Словении, Италии, Польши, США, Ирландии [155,97,122,49,111,107,19]. Нашей научно-исследовательской группой ранее была выполнена и опубликована работа, в которой было описано 44 пациента с АПС 1 типа [107]. За прошедший период времени выявлено более 80 новых случаев и проведено длительное наблюдение за развитием заболевания, изучены иммунологические и генетические особенности заболевания в российской когорте пациентов.

Цель

Обоснование подхода и разработка алгоритма персонализированного наблюдения, диагностики и лечения пациентов с аутоиммунный полиэндокринным синдромом 1 типа на основе изучения клинических, иммунологических и генетических маркеров.

Задачи

1. Изучить клиническую картину аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, частоту компонентов и разные варианты течения заболевания
2. Разработать новые уточненные диагностические критерии АПС 1 типа и определить группы пациентов, подлежащих диагностическим тестам на наличие АПС 1 типа.
3. Определить подход к прогнозированию течения и изучить причины смерти пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа
4. Изучить спектр мутаций в гене *AIRE* у пациентов с АПС 1 типа
5. Исследовать уровень нейтрализующих аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону у пациентов с АПС 1 типа и другими аутоиммунными заболеваниями, определить роль метода определения данных аутоантител в диагностике АПС 1 типа.
6. Исследовать уровень аутоантител к цитокинам 17 типа (интерлейкин-22 и интерлейкин-17F) у пациентов с АПС 1 типа и оценить их диагностическое и прогностическое значение для пациентов с АПС 1 типа.
7. Исследовать уровень орган-специфических аутоантител, в том числе аутоантитела к 21-гидроксилазе, SCC, NALP5, AADC, CYP1A2, KCNRG, ACHR, GAD, ZnT8, IA2, и оценить их роль в диагностике отдельных проявлений синдрома и прогнозировании тяжести течения заболевания у пациентов с АПС 1 типа

8. Разработать алгоритмы диагностики и персонализированного подхода к наблюдению за пациентами с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа

Научная новизна

В работе представлена самая большая в мире когорта пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа. Проведен детальный анализ клинических проявлений, оценка разнообразия симптомов, выявлены редкие и новые, неописанные в других исследованиях, компоненты синдрома (птоз, липоатрофия, мозжечковая атаксия, парциальная красно-клеточная аплазия, пигментная дистрофия сетчатки, метафизарная дисплазия).

Проанализирован характер развития заболевания в течение длительного пятнадцатилетнего периода наблюдения, описаны нетипичные «неклассические» клинические варианты течения. Установлено, что диагностика синдрома АПС 1 типа запаздывает на несколько лет по отношению к времени манифестации первых компонентов, что определило необходимость пересмотра и уточнения критериев и алгоритма диагностики.

Выполнено генетическое исследование с целью выявления дефектов гена *AIRE* у пациентов с классической и нетипичной клинической картиной АПС 1 типа, определена частая мутация p.R257* для российской популяции и выявлено десять новых мутаций, в том числе одна из них, p.A58V, была выявлена в десяти аллелях у пациентов русской национальности, что позволяет ее считать второй по частоте встречаемости в русской популяции.

Впервые в России было проведено исследование нейтрализующих аутоантител к омега-интерферону и альфа-2-интерферону, которое показало их высокую чувствительность и специфичность для аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа. Апробирован на большой когорте российских пациентов метод исследования аутоантител к омега-интерферону и альфа-2-интерферону с использованием клеточной культуры HEK-Blue, разработанный в Университете Бергена, Норвегия, показана его высокая эффективность. Определена значимая роль нейтрализующих аутоантител к омега-интерферону и альфа-2-интерферону как маркеров диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа в типичных случаях, так и при

«неклассических» вариантах течения. Исследование аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону также было проведено в группах с сочетанными аутоиммунными заболеваниями для оценки эффективности данной методики и выделения категории больных, подлежащих дополнительному обследованию с целью диагностики АПС 1 типа.

Впервые в России пациентам с АПС 1 типа было проведено исследование аутоантител к интерлейкинам 17 типа, и выявлена сильная взаимосвязь между высоким индексом аутоантител к интерлейкину-22 и наличием хронического кандидоза кожи и слизистых.

Впервые в России было проведено исследование орган-специфических аутоантител к антигенам парашитовидной железы (NALP5), печени (AADC, CYP1A2), регулятору калиевых каналов (KCNRG), ацетилхолиновому рецептору (ACHR), бета-клеткам поджелудочной железы (GAD, ZnT8, IA2) у пациентов с АПС 1 типа, и проведен анализ корреляций наличия этих аутоантител с отдельными компонентами синдрома, что позволило оценить их роль в диагностике отдельных проявлений и прогнозировании тяжести течения заболевания у пациентов с АПС 1 типа

Таким образом, наше исследование является предпосылкой для создания нового направления изучения этиологии и патогенеза, а также в диагностике и лечении аутоиммунных заболеваний с полиорганным поражением.

Практическая значимость

1. Выявлено 23 различных компонента аутоиммунного полиэндокринного синдрома, определена частота развития каждого из них, возраст манифестации, описаны редкие и новые проявления данного редкого синдрома.
2. Проведен анализ течения аутоиммунного полиэндокринного синдрома, основанный на длительном наблюдении за самой большой в мире когорте пациентов с этим заболеванием на сегодняшний день. Определены возраст и причины смерти.
3. Выявлена 21 мутация в гене *AIRE*, среди которых две являются самыми частыми для российской когорты пациентов, что позволяет применить поэтапный алгоритм генетического анализа в исследуемой группе.
4. Предложен новый детализированный алгоритм диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома с применением новых иммунологических методов диагностики. Высокая специфичность и чувствительность метода определения аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону позволяет предложить данный тест как один из ключевых этапов диагностики.
5. Установлена зависимость между наличием высокого индекса аутоантител к интерлейкину-22 и наличием хронического кандидоза, аутоантител к антигену надпочечника (ферменту 21-гидроксилазе) и развитием надпочечниковой недостаточности, наличием высокого индекса аутоантител к ткани парашитовидной железы (NALP5) и развитием гипопаратиреоза, к антигену печени CYP1A2 и развитием аутоиммунного гепатита, что позволяет использовать данные иммунологические маркеры для прогнозирования развития отдельных компонентов.
6. Предложен персонализированный алгоритм ведения пациентов с установленным диагнозом аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа с учетом выявленной взаимосвязи между наличием высокого уровня

орган-специфических аутоантител и развитием соответствующих компонентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа имеет полиморфную клиническую картину с поражением многих органов, течение заболевания очень вариабельно и отличается числом компонентов, которые развиваются у одного пациента (от одного до более десяти), возрастом манифестации компонентов (от первых месяцев жизни до взрослого возраста).
2. Генетическая диагностика с определением мутаций в гене *AIRE* позволяет устанавливать диагноз раньше, чем сформировалась диагностическая диада или триада компонентов, которые являются клиническими критериями диагноза. Многие из «неосновных» клинических компонентов, не входящих в «классическую» триаду, манифестируют раньше, чем основные, тем самым определяя категорию пациентов, которым необходимо проводить исследование гена *AIRE* (дети с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунной ангулярной (полиморфной) эритемой, аутоиммунной энтеропатией неясной этиологии). Наличие частой мутации в популяции (p.R257*) дает возможность проводить поэтапную генетическую диагностику.
3. Метод определения индекса нейтрализующих аутоантител интерферона омега и альфа-2 с использованием клеточной культуры Hek Blue, так же, как и радиоиммунный метод определения этих аутоантител, показал высокую эффективность, чувствительность и специфичность для диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа.
4. Отмечается сильная взаимосвязь между наличием определенных орган-специфических аутоантител и развитием конкретных компонентов синдрома. Высокий индекс аутоантител к интерлейкину-22 коррелирует с наличием хронического кандидоза кожи и слизистых, высокий индекс

аутоантител к 21-гидроксилазе коррелирует с развитием хронической надпочечниковой недостаточности, высокий индекс аутоантител к NALP5 отмечается у большинства пациентов с гипопаратиреозом, а высокий индекс аутоантител к CYP1A2 коррелирует с развитием аутоиммунного гепатита у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа.

Апробация работы

Результаты и основные положения диссертационной работы за период 2002 – 2017 годы были доложены на более, чем тридцати различных конгрессах и конференциях, в том числе за последние три года на:

- II Всероссийском конгрессе «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ, Москва, 25-28 мая 2014
- 53 Европейском обществе детских эндокринологов ESPE, Дублин, Ирландия 21-24 сентября 2014
- XI Российской научно-практической конференции детских эндокринологов «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии», Санкт-Петербург, 30-31 мая 2015 года
- 54 • Европейском обществе детских эндокринологов ESPE, Барселона, Испания, 1-4 октября 2015
- VII Всероссийском конгрессе эндокринологов 2-5 марта 2016 (Москва)
- Конгрессе XII Российская научно-практическая конференция детских эндокринологов с международным участием «Персонализированная эндокринологическая помощь в педиатрии» прошла 21-22 мая 2016 в Санкт-Петербурге
- Круглом столе «АПС 1 типа в России: промежуточные итоги Русско-Норвежского сотрудничества», Берген, Норвегия, 24 февраля 2016 г:
- Российско-китайской научно-практической конференции по медицинской микробиологии и клинической микологии (XIX Кашкинские чтения) 14-16 июня 2016
- Первой междисциплинарной научной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» 8-10 декабря 2016 г, Российская академия наук, Москва
- Ученом совете ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗРФ, 25 мая 2017 года

- Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Орфанные болезни», Москва 1-3 июня 2017 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования по диагностике и ведению пациентов с АПС 1 типа, а также по выявлению данного синдрома среди предполагаемых групп риска, внедрены в практику Института детской эндокринологии, Института диабета и Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Материалы исследования, а также алгоритмы диагностики и наблюдения за пациентами с АПС 1 типа включены в обучающие курсы для студентов, ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России и кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета Первого Московского Государственного Медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 37 работ, в отечественной литературе 27, в иностранных журналах – 10 (десять), в журналах, рецензируемых ВАК РФ - 13 (тринадцать), издано пособие для врачей «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа», «Хроническая надпочечниковая недостаточность», главы в руководстве для врачей «Детская эндокринология», главы в национальном руководстве «Эндокринология», «Справочник по детской эндокринологии».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из семи глав, введения, выводов и приложения. Общий объем работы составляет 332 страницы, из которых основная часть составляет 265, а приложение 67 страниц. Работа иллюстрирована 44 рисунками и 22 таблицами.

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировал цель и задачи диссертационного

исследования, разработал дизайн научно-исследовательского проекта. Автор самостоятельно проводил обследование пациентов, осуществлял длительно наблюдение, поддерживал регулярный контакт с больными и их родственниками, участвовал в лабораторных исследованиях, проводил анализ полученных результатов. Диссертантом выполнена статистическая обработка полученных данных, которые изложены в данной рукописи. Автор предложил алгоритмы диагностики и наблюдения за пациентами с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа. Результаты работы были опубликованы автором в статьях и доложены на многих российских и международных конференциях.

Глава 1. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа. Обзор литературы.

1.1. Основные исторические вехи накопления знаний о АПС 1 типа

Первое клиническое описание кандидополиэндокринного синдрома принадлежит английским врачам Thorpe и Handley, которые опубликовали в 1929 году случай сочетания кандидоза и гипокальциемических судорог у четырехлетнего мальчика [141].

В 1946 году Leonard представил случай гипопаратиреоза в сочетании с надпочечниковой недостаточностью у ребенка [87].

В 1956 году Whitaker впервые описал три основных симптома, так называемую «классическую триаду»: хронический кандидоз, гипопаратиреоз, надпочечниковую недостаточность [148].

В 1980 году на симпозиуме, посвященном аутоиммунным аспектам эндокринных болезней в Нью-Йорке, Neufeld, Maclaren и Blizzard предложили классификацию аутоиммунных полиэндокринных синдромов [101], в которой впервые были сформулированы клинические критерии диагностики кандидополиэндокринного синдрома, или аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа, АПС 1 типа (Таблица 1).

Таблица 1. Классификация аутоиммунных полигландулярных синдромов [102].

Название синдрома	Основные компоненты
АПС 1 типа	Хронический кандидоз кожи и слизистых Гипопаратиреоз Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН)
АПС 2 типа	ХНН и ХАИТ и/или сахарный диабет
АПС 3 типа	АИТ и любая другая эндокринопатия, кроме ХНН

В 1997 году финской группой ученых (Finnish-German APECED consortium) был открыт ген *AIRE* (AutoImmune REgulator), дефекты в котором приводят к развитию АПС 1 типа (OMIM#240300).

В 2006 году были впервые исследованы аутоантитела к ω -интерферону (омега-интерферон) у пациентов с АПС 1 типа, которые в дальнейшем заняли свое значимое место в диагностике заболевания [97].

1.2. Номенклатура

В русскоязычной литературе можно встретить следующие синонимы и аббревиатуры АПС 1 типа - аутоиммунный полиэндокринный (полигландулярный) синдром 1 типа (АПС 1 типа, АПС-1), кандидополиэндокринный синдром (КПЭС), синдром Уайтакера, в англоязычной литературе – APS type 1, APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy), MEDAC (Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis).

1.3. Эпидемиология. Опыт разных стран.

АПС 1 типа (АПС-1) относится к очень редким («орфанным») наследственных заболеваниям. Данные о частоте встречаемости имеются только в некоторых странах Европы и США. В большинстве популяций описаны только единичные случаи.

Самая большая когорта пациентов с АПС-1 в мире с самым длительным периодом наблюдения была представлена финской группой ученых под руководством профессора Я.Перхеентупа (J.Perheentupa) [4], которая в 1990 году еще до момента открытия гена *AIRE* описала серию из 68 случаев заболевания. Таким образом, частота встречаемости АПС-1 в Финляндии составила 1:25000 населения. Безусловно, Я.Перхеентупа и его коллег можно считать основоположниками изучения этого редкого синдрома. В 2006 году Я.Перхеентупа опубликовал данные о 91 случае заболевания в Финляндии и представил подробное описание демографических аспектов, спектра и частоты клинических проявлений, порядка манифестации симптомов заболевания и результаты исследования

дефектов в гене *AIRE*, обнаружив, что самой частой мутацией в финской популяции является мутация с.769C>T (p.R257*) в 6 экзоне в домене SAND, которая приводит к образованию стоп-кодона и укороченного «дефектного» белка *AIRE* [111]. В дальнейшем появились данные о пациентах в других странах. Особенно высокая частота встречаемости была выявлена в «замкнутых» популяциях – среди иранских евреев [155] и сардинцев [122], для которых также были выявлены свои характерные частые мутации. Для большинства народов Восточной Европы оказалась характерной также «финская» частая мутация. Подробная информация о численности когорт в разных странах и частых мутациях по данным имеющихся на сегодняшний день публикаций представлена в таблице 2 (Таблица 2).

Интересно, что в Японии описано всего около 10 случаев, а в Китае опубликованы лишь единичные случаи этого заболевания [125, 135, 88]. У пациентов в Китае и Японии выявлены разные мутации в гене *AIRE*, в том числе и описанные прежде у пациентов европейского происхождения. В Индии, второй по численности населения стране в мире после Китая, описано всего лишь 9 пациентов с АПС-1, имеющих разное этническое происхождение и разные мутации в гене *AIRE*, в том числе некоторые неописанные в других популяциях [154]. Непонятно, связано ли такое небольшое число пациентов с АПС-1 с отсутствием систематической регистрации таких случаев, низкой выявляемостью заболевания в этих странах или с генетическими особенностями популяции.

В русскоязычной литературе в России и бывших странах СНГ описаны отдельные случаи данного заболевания [158,157,162,159,160,163]. С 2000 года наша научно-исследовательская группа ведет регистрацию пациентов в АПС 1 типа по мере их выявления в базе Института эндокринологии ФГБУ ЭНЦ [107]. Однако частоту заболевания определить невозможно, так как мы не имеем достаточно точных сведений о всех случаях АПС 1 типа в России.

Таблица 2. Частота встречаемости АПС 1 типа в разных популяциях и характерные для этих популяций частые мутации в гене *AIRE*

Страна	Численность когорты	Частота в популяции	Частая мутация в гене <i>AIRE</i>	Публикации
Финляндия	91	1:25 000	c.769C>T (p.R257*)	Perheentupa J 2002, 2006
Италия	41	-	-	Betterle C, 1998
Сардиния (Италия)	22	1:14 000	c.415C>T (p.R139*)	Rosatelli MS, 1998, Meloni A, 2012
Сицилия (Италия)	15	-	p.R208*	Valenzise M, 2014
Иранские евреи	23	1:9 000	c.254A>G (p.Y85C)	Zlotogora J, 1992
Норвегия	52	1:90 000	c.967-979del13 (p.C322fsX372)	Bruserud Ø, 2016
Северная Америка	35	-	c.967-979del13 (p.C322fsX372)	Ferre E, 2016
Ирландия	31	1:130 000	c.967-979del13 (p.C322fsX372)	Dominguez, 2006, Millar, 2012

Страна	Численность когорты	Частота в популяции	Частая мутация в гене <i>AIRE</i>	Публикации
Польша	14	1:129 000	c.769C>T (p.R257*)	Stolarski B, 2006
Словения	12	1:43 000	c.769C>T (p.R257*)	Trebusak, 2005
Индия	23	-	c.967-979del13 (p.C322fsX372)	Zaidi, 2017
Россия	44	-	c.769C>T (p.R257*)	Orlova E, 2010

1.4. Клинический портрет заболевания

АПС 1 типа характеризуется очень широким спектром клинических проявлений с вовлечением в аутоиммунный процесс практически всех органов и систем. Чем дольше ведется наблюдение за относительно большими группами пациентов с АПС-1, тем больше описывается новых ранее не известных проявлений. По-прежнему основными самыми частыми проявлениями синдрома являются три «классических» компонента: хронический кандидоз кожи и слизистых (ХКСК), гипопаратиреоз (ГПТ), аутоиммунная первичная надпочечниковая недостаточность (или болезнь Аддисона, ХНН). Если у пациента развились на момент обследования два основных компонента из «классической триады», то диагноз может быть установлен еще до проведения уточняющей генетической и иммунологической диагностики. По данным исследований на относительно многочисленных когортах пациентов эти три компонента заболевания проявляются у 70-100% пациентов [4, 49, 111, 19, 29]. Однако, помимо этих трех манифестаций возможно развитие более чем 25 других компонентов. Все описанные на сегодняшний день проявления АПС-1 объединены в таблице 3 [Таблица 3]. Разный возраст и порядок манифестации основных и других более редких проявлений приводит к сложностям клинической диагностики АПС-1. Кроме того, если в большинстве случаев заболевание начинается в детском возрасте и протекает достаточно тяжело, то в последнее время все чаще появляются сообщения о легких вариантах течения с поздними и более стертыми проявлениями [111, 107, 29].

Таблица 3. Спектр клинических проявлений АПС-1, частота и антиген, к которому выявляются аутоантитела.

Группа компонентов	Компонент	Частота	Антиген
Классическая триада	Хронический кандидоз	80-100%	IL 17A, 17F, 22
	Гипопаратиреоз	70-80%	NALP5
	Надпочечниковая недостаточность	65-85%	P450c21, P450scc
Другие эндокринные нарушения	Сахарный диабет	5-18%	IA-2
	Аутоиммунный тиреоидит	10-15%	TPO
	Преждевременное истощение яичников	60-70 %	P450scc
	Недостаточность функции яичек	10-60 %	TDRD6
	Гипопитуитаризм	Редко	TSGA10
Болезни кожи, волос, ногтей и зубов	Алопеция	25 - 40%	SOX9
	Витилиго	15 - 30%	
	Гипоплазия зубной эмали	25-75%	
	Периодическая аутоиммунная полиморфная (кольцевидная) эритема с лихорадкой или без	Редко	
	Сквамозная карцинома	Редко	
	Ониходистрофия	20-50%	
Болезни желудочно-кишечного тракта	Мальабсорбция	25-30%	TPH
	Аутоиммунный гепатит	10-20%	AADC, CYP1A2

Группа компонентов	Компонент	Частота	Антиген
	Хронический атрофический гастрит	10-30%	
	Пернициозная (В12-дефицитная) анемия	10-20%	
Гематологические нарушения	Гипо/аспления	0-5%	
	Аутоиммунная парциальная красноклеточная аплазия	Редко	
	Гипергаммаглобулинемия	Редко	
	Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз	Один случай	
Болезни органа зрения	Сухой кератит/кератоконъюнктивит (болезнь Шегрена)	5-10%	
	Пигментный ретинит	Редко	
Болезни почек	Тубулярный интерстициальный нефрит	Редко	
	Мнимый избыток минералокортикоидов с гипокалиемией и гипертензией в раннем возрасте	Редко	
Болезни костей	Метафизарная дисплазия		
Болезни легких	Облитерирующий бронхиолит	Редко	KCRNG

Группа компонентов	Компонент	Частота	Антиген
Неврологические нарушения	Периферическая демиелинизирующая полинейропатия, миопатия	Редко	Миелин Р0

Частота и данные по антигенам приведены по данным публикаций [49, 111, 107, 19, 29, 25, 33, 130].

Сокращения:

- IL 17F, 17A, 22 - интерлейкины 17F, 17A, 22;
- NALP5 (NLR family, pyrin domain containing 5) антиген паразитовидной железы; KCRNG putative potassium channel regulatory protein – антиген эпителия терминальных бронхиол; AADC aromatic L-amino acid decarboxylase; CYP1A2
- TDRD6 (Tudor containing protein 6, male germ cell-specific protein), сперматозоид-специфический белок; TSGA10 testis specific germ line antigen, 10

1.5. Классическая клиническая триада, или основные компоненты Хронический кожно-слизистый кандидоз

По данным разных исследований у 80-100% пациентов с АПС 1 типа развивается ХКСК [49, 107, 29, 25]. В большинстве случаев проявления кандидоза манифестируют в первые годы жизни (70% до 5 лет), но могут возникать впервые и во взрослом возрасте (более 90% до 30 лет). В финском исследовании ХКСК описан у 100% больных, но, хотя медиана возраста манифестации составляла 5,4 года, диапазон возраста манифестации был от 0,2 до 31 года [111]. Вероятно, такая частота ХКСК среди финских больных связана с длительным периодом наблюдения и относительно большим средним возрастом (33 года) в этой когорте по сравнению с другими странами. Кандидоз проявляется белыми «творожистыми» налетами во рту, хейлитом, онихомикозом ногтей на руках и ногах, грибковым эзофагитом, редко бывают проявления на коже. По тяжести кандидоз слизистой полости рта и пищевода может протекать как в легкой форме (налеты на боковых поверхностях ротовой полости, на языке, кандидозным хейлитом), так и в очень тяжелой с явлением лейкоплакии, загрудинной болью и стриктурами пищевода. Могут быть проявления генитального кандидоза, особенно часто у женщин. Случаи глубоких микозов у пациентов с АПС 1 типа не описаны. Известны случаи злокачественной сквамозной карциномы слизистой, которые в том числе были и причиной смерти больных с АПС 1 типа [111, 119].

Установлено, что при определённых мутациях в гене *AIRE* («финской» мутации p.R257*, «сардинской» мутации p.R139*) ХКСК встречается чаще, чем при других, например, при делеции c.967-979del13, распространенной в странах Западной и Северной Европы [61]. Низкая частота ХКСК (всего 20%) была выявлена среди иранских евреев, для которых характерной мутацией является p.Y85C [155].

ХКСК является «визитной карточкой» АПС 1 типа, который отличает этот клинический симптомокомплекс от других полиэндокринных синдромов. С другой

стороны, наличие ХКСК говорит о том, что это заболевание относится в группе первичных Т-клеточных иммунодефицитов, связанных с нарушением функции интерлейкинов 17 типа [160]. Было показано, что интерлейкины 22 и 17F являются основными цитокинами, оказывающими защитное действие от грибов рода *Candida* на поверхности слизистых и коже [78]. Известны другие редкие моногенные заболевания, которые относятся к группе врожденных иммунодефицитов и проявляются в ХКСК: мутации в генах *STAT1*, *STAT3* (Синдром гипеиммуноглобулина Е, HIES), *CARD9*, *IL17F*, *IL17RA*, *IL17RC*, *RORC* (дефицит ROR γ T), другие Активирующие доминантные мутации в гене *STAT1* (signal transducer and activator of transcription 1) приводят к ХКСК и также другим аутоиммунным нарушениям [132, 68, 163, 160]. Патогенез развития ХКСК связан с тем, что мутации в *STAT1* приводят к дефекту Т-хелперов 17 типа (Th17). При мутациях в *STAT1* часто развивается карцинома слизистой полости рта и пищевода, а также описаны случаи аневризмы сосудов головного мозга [82]. Схематично патогенез ХКСК при различных дефектах функционирования Th17 изображены на рис. 1 [Рисунок 1].

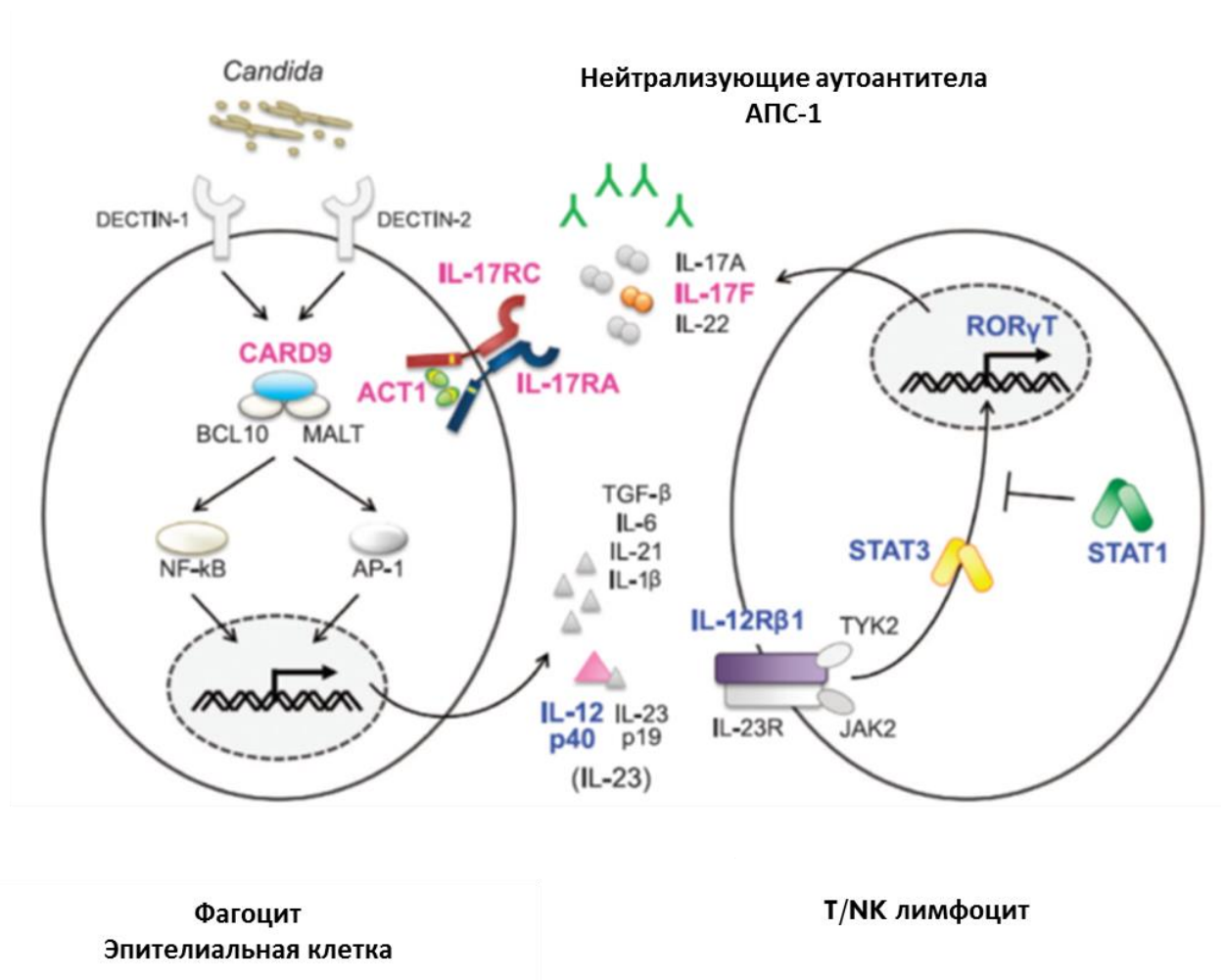


Рисунок 1. Патогенез ХКСК.

Фагоцит узнает *Candida albicans* и через специальные рецепторы инициирует выработку интерлейкинов, в частности IL-6 и IL-23, который посредством STAT3 регулирует экспрессию RORγT, что приводит к продукции IL-17F, IL-17A и IL-22. Нейтрализующие аутоантитела к IL-17F, IL-17A и IL-22 приводят к нарушению работы интерлейкинов 17 типа и развитию ХКСК при АПС 1 типа., S Okada, Clinical and Translational Immunology, 2016 [105].

Для лечения хронического кандидоза применяются оральные противогрибковые лекарственные средства, препаратом выбора является флуконазол, а также местная обработка полиеновыми антимикотиками (амфотерицин В, нистатин для местного применения) [69]. Для лечения генитального кандидоза и применяются свечи с флуконазолом. Для профилактики рецидивов, а также образования карциномы слизистой рекомендуется отказаться от курения, соблюдать все необходимые гигиенические мероприятия по обработке

полости рта, избегать травматизации слизистых [69]. Все пациенты с злокачественной сквамозной карциномой слизистой ротовой полости и пищевода, описанные в финской группе, были курильщиками [111, 119].

Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз является вторым компонентом по частоте и развивается у 70-80% пациентов с АПС 1 типа, чаще в первую декаду жизни, однако описаны немногочисленные случаи манифестации и во взрослом возрасте 20-30 лет [111, 49]. Несмотря на аутоиммунную природу и средний возраст манифестации 5 лет, клинические симптомы гипопаратиреоза при АПС 1 типа описаны и в очень раннем возрасте до 1 года, что может наводить на мысль о других этиологических формах гипопаратиреоза, характерных больше для первых месяцев жизни, и приводить к ошибочному пути поиска причины гипокальцемии. Лечение гипопаратиреоза проводится по тем же принципам, что и при гипопаратиреозе другой этиологии. Осложнять терапию могут другие компоненты синдрома, в частности серьезные трудности вызывает нарушение всасывания кальция и препаратов витамина Д в кишечнике на фоне аутоиммунной энтеропатии.

Хроническая надпочечниковая недостаточность

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) в большинстве случаев развивается после ХКСК и гипопаратиреоза в возрасте 10-15 лет, но может манифестировать и после 20 лет. К возрасту 15 лет по данным финской группы частота ХНН составляет 40%, а к 30 годам частота вырастает до 75% [111]. Для лечения ХНН применяется заместительная терапия глюкокортикоидами (предпочтение отдается гидрокортизону в дозе 10-15 мг/м² поверхности тела) и минералокортикоидами (флудрокортизоном 0,05 – 0,2 мг в сутки). ХНН является одним из самых опасных и жизнеугрожающих проявлений АПС 1 типа. Учитывая, что нередко диагноз АПС 1 типа устанавливается до развития ХНН, пациента информируют о возможных симптомах, на которые стоит обратить внимание. Также пациентам выдаются рекомендации по правилам поведения и экстренной

помощи в случае ухудшения состояния и развития симптомов адреналового криза. Во многих странах Европы и США есть сообщества пациентов, выпускается специальная обучающая литература, и общепринятым является ношение специальных знаков отличия (браслетов или карточек), где указаны сведения о том, что человек получает терапию глюкокортикоидами, контактные данные родственников, врача, и инструкция по введению парентеральных препаратов гидрокортизона. Однако, по данным разных стран острая надпочечниковая недостаточность является по-прежнему частой причиной смерти пациентов с АПС 1 типа [111,29,69].

1.6. Другие «неосновные» клинические компоненты

Кроме трех основных клинических проявлений, которые являются одновременно общепринятыми клиническими критериями диагноза АПС 1 типа, известно более 25 других компонентов заболевания. Традиционно их называют «неосновными» компонентами синдрома, то есть это те компоненты, которые не учитываются при установлении диагноза. Некоторые из них встречаются относительно часто (у 15-40% пациентов), другие встречаются чрезвычайно редко и описаны только у одного или нескольких пациентов с АПС 1 типа [Таблица 3]. Каждое из этих проявлений может являться самостоятельным аутоиммунным заболеванием и встречаться в изолированной форме в популяции.

Эндокринопатии

Гипогонадизм

Самой частой эндокринной недостаточностью после основных компонентов является недостаточность яичников, которая развивается у 2/3 женщин до 30 лет. Первичный гипогонадизм может развиваться еще до наступления пубертата, тогда это требует назначения терапии эстрогенами для инициации и становления пубертата. В большинстве случаев преждевременное истощение яичников формируется уже после наступления менархе. Известны на сегодняшний день единичные случаи беременности пациенток с АПС 1 типа и преждевременным

истощением яичников с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, в частности использование донорского эмбриона, которые привели к успешной беременности и рождению ребенка [69].

Тестикулярная недостаточность и гипогонадизм у мужчин развивается гораздо реже и в более позднем возрасте. В финской группе, где средний возраст пациентов старше, чем в других исследованиях, частота тестикулярной недостаточности у мужчин к 40 годам достигает 28% (медиана диагностики гипогонадизма у мужчин 37 лет) [111.] Предполагается, что гематотестикулярный барьер защищает клетки Лейдига, но не предотвращают повреждение клеток Сертоли [127,131].

Сахарный диабет

Сахарный диабет развивается у 5 – 18% пациентов. Самая высокая частота сахарного диабета наблюдается среди финских пациентов с АПС 1 типа.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунное поражение щитовидной железы в большинстве случаев сопровождается снижением функции, и очень редко наблюдается гипертиреоз. Гипотиреоз чаще проявляется в подростковом и взрослом возрасте, сопровождается высоким титром аутоантител к ТПО. Признаки гипертиреоза описаны у пациентов с АПС 1 типа, но как стадия аутоиммунного тиреоидита (Хаши-токсикоз). Болезнь Грейвса с высоким уровнем аутоантител и к рецептору ТТГ не наблюдалась у пациентов с АПС 1 типа. Описана итальянская семья с доминантной мутацией в гене *AIRE*, в которой хронический аутоиммунный тиреоидит является частым компонентом [34].

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм в исходе аутоиммунного гипофизита развивается достаточно редко и описана в единичных случаях [111]. Есть попытки определить специфические аутоантитела к антигенам гипофиза, так наблюдается взаимосвязь

между наличием аутоантител к антигену TDRD6 (tudor domain containing protein 6) и наличием гипопитуитаризма [14].

Эктодермальные проявления

Болезни кожи и волос

Очаговая (гнездная) алопеция является одним из самых частых компонентов АПС 1 типа и встречается у 25-40% пациентов. Первые очаги могут появляться в разном возрасте от двух до сорока лет, проявления отличаются по своей выраженности от единичных очагов до тотальной алопеции с выпадением ресниц и бровей [32]. По данным длительного наблюдения за финской когортой к 10 годам алопеция наблюдалась у 5%, к 15 годам – у 15%, а к 30 годам у 39% больных [111]. Тогда как в исследовании США максимального уровня частота алопеции достигает к 15 годам и составляет всего 17% [49]. Эффективного лечения алопеции не существует на сегодняшний день. Выпадение волос зачастую являются самой главной жалобой пациентов с АПС 1 типа и приводит к значимому снижению качества жизни особенно у женщин [80].

Витилиго возникает у 15-30% пациентов в разном возрасте от 1 до 45 лет с пиком манифестации в 10-15 лет [49,111,29].

Сыпь (ангулярная аутоиммунная эритема) в большинстве случаев проявляется в раннем возрасте. В финском исследовании сыпь с периодической лихорадкой и артралгиями наблюдалась у 15% пациентов. В недавнем исследовании когорты из США авторы установили по данным историй болезни, что признаки уртикарной сыпи наблюдались у 66% пациентов, при этом медиана возраста манифестации приходилась на 1,5 года, то есть в большинстве случаев до того, как был заподозрен АПС 1 типа [49].

Гипоплазия зубной эмали

Дефекты зубной эмали выявляются по данным последних исследований у 70-85% пациентов с постоянным прикусом. Некоторые авторы в ранних работах находили ассоциацию между длительностью гипопаратиреоза и мальабсорбции и

дефектами эмали [93], другие авторы отрицают эту взаимосвязь. Кроме этого, в норвежском исследовании было выявлено снижение саливации у нескольких обследованных больных, что может создавать дополнительные факторы риска для персистенции инфекции полости рта и патологии зубов [29].

Ониходистрофия

Помимо онихомикоза у пациентов с АПС 1 типа встречаются также дистрофические изменения ногтей в виде точечных вдавлений, поперечной исчерченности, истончения ногтевых пластин.

Болезни желудочно-кишечного тракта

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) в общей популяции является достаточно редким заболеванием печени. Частота в Европе составляет 160 - 170 случаев на 1000000 населения в год с дебютом в любом возрасте и пиками манифестации в пубертате и между 40 и 60 годами. Заболевание чаще встречается у женщин, характеризуется повышенным иммуноглобулином G и специфическими аутоантителами, признаками гепатита при морфологическом исследовании ткани печени, хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию. Антинуклеарные аутоантитела (ANA), антигладкомышечные аутоантитела (ASMA), антитела к микросомам печени и почек 1 типа (анти-LKM-1) и антитела к печеночно-цитозольному антигену (анти-LC1) являются основными серологическими маркерами диагностики АИГ.

Манифестация заболевания может быть разной, а специфических маркеров заболевания до сих пор не существует, поэтому диагностика АИГ часто бывает затруднена. Разработанные критерии диагностики АИГ включают в себя наличие положительных титров аутоантител к ANA, ASMA, LKM-1, SLA/LP, повышенный уровень IgG или γ -глобулины, гистологическая картина гепатита, отсутствие маркеров вирусных гепатитов [66].

Выделяют два основных типа АИГ – 1 и 2, которые отличаются по выявляемым аутоантителам. При АИГ-1 определяются аутоантитела к ANA, ASMA, SLA/LP и anti-LKM-1 (anti-liver/kidney microsomal autoantibody type 1) и реже LKM-3. АИГ-2 чаще развивается в детском возрасте, более острое начало и тяжелое течение, однако, как правило лучше поддается иммуносупрессивной терапии, чем АИГ-1.

Надо отметить, что методы определения аутоантител бывают разными, все методы требуют хорошей подготовки образцов, правильного соблюдения условий проведения теста, поэтому данный критерий диагностики (наличие или отсутствие специфических аутоантител) следует анализировать в совокупности с другими критериями. Отсутствие аутоантител не свидетельствует об отсутствии диагноза АИГ.

Биопсия печени и гистологическая верификация диагноза в соответствии с международными рекомендациями по диагностики АИГ является обязательным методом исследования. Однако, необходимо заметить, что гистологическая картина может быть достаточно разной и не является строго специфичной для АИГ. В связи с этим во многих публикациях высказывается точка зрения, что при наличии типичной клинической картины и повышенного уровня аутоантител от биопсии можно воздержаться [11, 105].

АИГ при АПС-1 выделяют в отдельную группу, не относящуюся ни к АИГ-1, ни к АИГ-2. При данном варианте АИГ часто выявляются другие аутоантитела – к цитохрому CYP450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6). Также очень специфичными для АИГ при АПС-1 считаются аутоантитела к AADC (ароматической-L-амино декарбоксилазе) – антигену, который экспрессируется в цитозоле гепатоцита.

АИГ является достаточно частым проявлением АПС-1 и развивается в 10-20% случаев. Степень поражения печени варьирует в широких пределах, клинические проявления печеночной недостаточности также могут быть очень разными по тяжести от бессимптомного повышения трансаминаз до фульминантных летальных форм.

В Норвегии среди 52 пациентов АИГ был выявлен лишь у двоих пациентов (то есть у 4% пациентов) [29].

Тогда как в исследовании американских авторов, которые характеризуют группу из 35 человек, частота АИГ намного выше, чем в других публикациях, и увеличивалась от 23 % в возрастной группе до 10 лет до 43% к 20 годам. При этом и в Норвегии, и в США самой частой мутацией в *AIRE* является делеция с.967-979del13 [11, 49].

Среди пациентов замкнутой популяции из Сардинии, где в 93% аллелей определяется мутация p.R139* в *AIRE*, также описана высокая частота гепатита с более тяжелым течением и ранней манифестацией (средний возраст 3 года), двумя летальными исходами в результате печеночной недостаточности [97].

Мальабсорбция (аутоиммунная энтеропатия)

Хроническая диарея рассматривается как проявление мальабсорбции. Однако у пациентов с АПС 1 типа энтеропатия выражается не только хронической диареей, но и хронической обстипацией. Явления энтеропатии развиваются у 25-30% пациентов и могут иметь тяжелые последствия, осложняя заместительную таблетированную терапию других компонентов.

Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы выявляется далеко не у всех пациентов с АПС 1 типа (в финской когорте всего у 4%). Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы определяется эластаза 1 типа в кале или проводится количественная оценка жира в стуле в течение трех дней [79].

Целиакия описана только у двоих пациентов с АПС типа в итальянской работе [19]. Ни в одной другой когорте, в том числе в самой многочисленной финской, больше не описано ни одного случая целиакии, что говорит о том, что данное аутоиммунное заболевание кишечника не является характерным для АПС 1 типа [79, 111, 49, 29].

Болезни крови

Одним из частых проявлений АПС 1 типа является В12-дефицитная анемия, которая встречается у 10-12-% пациентов. В большинстве случаев при В12-дефицитной анемии выявляется также атрофический гастрит.

В литературе описано всего три случая аутоиммунной красноклеточной аплазии [89,10].

Описан единственный случай лимфопролиферативного заболевания у пациента с АПС 1 типа - Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз в сочетании с красно-клеточной аплазией [43].

1.7. Лечение АПС 1 типа

Хотя АПС 1 типа и относится к иммунодефицитным аутоиммунным заболеваниям, патогенетическая терапия не проводится. Лечение имеет “покомпонентный” характер, то есть проводится лечение каждого компонента в отдельности с учетом тех особенностей, которые могут возникать в связи с полиорганностью поражения.

Для лечения ХКСК применяется местная и системная противогрибковая терапия. Для лечения ГПТ препараты альфакальцидола и кальция, есть немногочисленные описания применения рекомбинантного паратгормона [54, 55, 55].

Заместительная терапия надпочечниковой недостаточности проводится по тем же принципам, что и для изолированной надпочечниковой недостаточности.

Иммуносупрессивная терапия применяется в основном для лечения аутоиммунного гепатита. Однако есть описания применения иммуносупрессии для лечения тяжелого синдрома мальабсорбции у пациентов с АПС 1 типа. В более ранних статьях конца 90х годов указываются в качестве иммуносупрессивной терапии метотрексат и циклофосфан [143, 146], а относительно недавние публикации описывают опыт применения моноклональных антител к антигену С20

(Ритуксимаб) для лечения тяжелой аутоиммунной энтеропатии у пациентов с АПС 1 типа [48, 50].

Иммуносупрессивная терапия также иногда применяется для лечения редких компонентов.

1.8. Редкие проявления АПС-1 (описания в литературе).

Интерстициальная болезнь легких (бронхиолит)

У некоторых пациентов с АПС 1 типа отмечаются частые респираторные инфекции, бронхиальная астма, которые не приводят к тяжелым последствиям и поддаются стандартной антибактериальной и бронхолитической терапии.

Но у некоторых пациентов было описано тяжелое поражение легочного интерстиция и бронхиол, приведшее в ряде случаев к смерти от дыхательной недостаточности. Такой случай описан в одной сицилийской семье, где один из больных братьев страдал тяжелыми рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей с 5 лет, которые в течение нескольких лет осложнились образованием в 10 лет бронхоэктазов в обоих легких, с 14 лет появилась необходимость в постоянной кислородной поддержке, в 18 лет мальчик умер от прогрессирующей дыхательной недостаточности. Оба брата имели три основных компонента АПС 1 типа (ХКСК, ГПТ и ХНН), одинаковый генотип (мутации R257*/R208* в гене *AIRE*), но у младшего брата в отличие от старшего не было проявлений болезни легких [42]. Другой случай был описан французскими авторами. Мальчик страдал хроническим кашлем с четырех лет, в 9 лет был установлен диагноз АПС 1 типа, из компонентов синдрома у него наблюдались ХКСК, ХНН, ГПТ и аутоиммунный гепатит, (в гене *AIRE* была обнаружена мутация 964del13 в гомозиготном состоянии). В 20 лет были выявлены бронхоэктазы при проведении КТ и признаки бронхообструкции по результатам спирометрии, что расценивалось как последствия частых инфекционных бронхитов. В 34 года у пациента произошло ухудшение состояния, и он поступил в тяжелом состоянии в больницу с признаками гипоксемической пневмонии. В результате проведенной

биопсии легкого были выявлены признаки перибронхиолярной лимфоидной инфильтрации. Лечение включало только антибактериальную терапию и респираторную поддержку. В 37 лет пациент умер от дыхательной недостаточности [79].

Еще у одного пациента из Франции с АПС 1 типа, в том числе ХКСК, ХНН, ГПТ, алопечией, пернициозной анемией, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, с 5 лет отмечались симптомы бронхообструкции (бронхиальной астмы) с частыми рецидивами. Несмотря на постоянную терапию ингаляционными и пероральными глюкокортикоидными препаратами состояние ухудшалось, и к 12 годам на КТ были видны бронхоэктазы и симптом «матового стекла» в перибронхиальном пространстве. Биопсия легкого выявила перибронхиальную лимфатическую инфильтрацию в мелких бронхиолах. Было назначено лечение преднизолоном 2 мг/кг/сут, что привело к временному улучшению дыхательной функции. Затем в 14 лет пациент получал лечение азатиоприном с снижением дозы преднизолона, а в 15,5 лет – микофенолат мофетил, что в итоге привело к улучшению дыхательной функции и положительной динамике картины легких на КТ в течение последующих 2,5 лет наблюдения [79].

Очевидно, что заболевания легких у пациентов с АПС 1 типа могут иметь аутоиммунную природу. Антитела к антигену эпителиальных клеток терминальных бронхиол (KCNRG – potassium-channel-regulating protein) были исследованы у 110 пациентов с АПС 1 типа из Финляндии, Швеции, Норвегии, Италии и Франции и Великобритании, у восьми из которых были признаки хронической болезни легких. В четырех случаях (в том числе описанные выше пациенты) было тяжелое поражение легких с формированием бронхоэктазов, перибронхиальной инфильтрацией и дыхательной недостаточностью, приведшей к летальному исходу в двух случаях. В результате данного исследования антитела к KCNRG были обнаружены у 7 из 8 пациентов с заболеваниями легких (в том числе у всех четырех с тяжелым поражением легких) и у одного из 102 пациентов без

признаков заболеваний дыхательной системы. Таким образом, авторы сделали вывод, что антитела к KCNRG играют роль в развитии легочной патологии у пациентов с АПС 1 типа и могут также служить маркером аутоиммунного поражения легких [79]. Есть сообщение об успешном применении моноклональных антител к CD20 антигену (Ритуксимаб) у пациента с АПС 1 типа и тяжелым поражением легких с признаками бронхоэктазов и бронхиолярной лимфатической инфильтрации, имеющего положительный титр антител к KCNRG. Таким образом, Ритуксимаб можно рассматривать как альтернативу терапии глюкокортикоидами и азатиоприном в случае аутоиммунной болезни легких [115].

Поражение почек

Специфическим для АПС 1 типа поражением почек является тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), который описан всего у нескольких пациентов в каждой популяции. В большинстве описанных случаев в исходе аутоиммунного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) у пациентов развивалась хроническая болезнь почек и требовались гемодиализ и трансплантация почки.

Впервые ТИН описан у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом в 1998 году [61].

В Финляндии, где частота заболевания выше, чем в других странах, среди 91 пациента было зарегистрировано 8 случаев тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), у четверых из них отмечалась терминальная стадия почечной недостаточности на момент публикации [111]. В публикации американских авторов у двоих среди 35 пациентов, а норвежской группе у двоих из 52 пациентов был диагностирован ТИН, причем признаки заболевания манифестировали в возрасте от 15 до 48 лет, то есть часто уже во взрослом возрасте.

Случай ТИН у пациентки пяти лет был подробно описан в 2006 году французской группой авторов [143]. Девочка из Ирана от близкородственного брака впервые была обследована в связи с хронической диареей и недостаточностью экзокринной функцией поджелудочной железы, грибковым поражением ногтей (кандидозом), анемией. Во время обследования также развились гипокальциемические судороги и был установлен гипопаратиреоз. При генетическом обследовании выявлена крупная делеция 204 экзонов в гене *AIRE* (g.424_2157del1734) в гомозиготном состоянии. Тогда же в 5 лет была выявлена хроническая болезнь почек, проведена биопсия почки, на основании которой установлен ТИН с выраженным гломерулосклерозом. В росте ребенок не отставал. Лечение болезни почек девочка не получала в течение двух лет. В 7 лет отмечалась выраженная задержка роста (SDS роста – 5), дефицит веса (SDS веса -3,5), задержка психомоторного развития, терминальная стадия болезни почек, которая потребовала гемодиализа. Уровень ПТГ был низким, выявлены признаки

надпочечниковой недостаточности, алопеция, кератит. В процессе наблюдения отмечались аутоиммунная тромбоцитопения, аутоиммунный тиреоидит, частые респираторные инфекции, миокардиопатия, несколько эпизодов дыхательной недостаточности с отеком легких, а также судороги на фоне нормального уровня кальция с эпилептической активностью на электроэнцефалограмме, что потребовало назначения препаратов вальпроевой кислоты. В 10 лет была проведена первая трансплантация почки (с режимом иммуносупрессии базиликсимаб 0 и 4 день, преднизолон, азатиоприн, циклоспорин). Отмечалось 6 эпизодов стероид-резистентного отторжения в течение трех лет с увеличением дозы преднизолона, на фоне которой развился стероидный диабет. Через 6 лет произошел эпизод отторжения, с которым не удалось справиться. Снова девочка перешла на заместительную терапию гемодиализом в течение двух лет. Через 8 лет после первой трансплантации проведена вторая трансплантация почки. После этого отмечалось два эпизода отторжения на 7 и 86 месяце, что потребовало пульс-терапии преднизолоном, микофенолат-мофетилем и терапию такролимусом (заменен циклоспорин). Затем отмечалось значительное клиническое улучшение, компенсировалась тромбоцитопения, нормализовался уровень гемоглобина, не определялись антитела к надпочечникам, в канальцевому эпителию, митохондриям, которые определялись ранее в высоком титре, отменена инсулинотерапия, однако сохранялись признаки панкреатической недостаточности. Затем отменена противоэпилептическая терапия, судороги не повторялись. На момент описания случая пациентке было 23 года. Авторы публикации предполагают, что аутоиммунная активность развивается и в трансплантированной почке, вызывая отторжение, а комплексная иммуносупрессивная терапия может подавлять аутоиммунный процесс и улучшать прогноз. Также они отмечают лучший эффект от терапии микофенолатом мофетилем с азатиоприном и такролимусом по сравнению с циклоспорином. Авторы обсуждают преимущества микофенолат мофетила при других

аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка (lupus erythematosus) [143].

Два случая ТИН описаны группой авторов из США через 10 лет после первого описания [58].

У одного пациента признаки болезни почек манифестировали в 14 лет (первые симптомы АПС 1 типа – гипопаратиреоз, истощение яичников и надпочечниковая недостаточность выявлены в 12 лет), артериальной гипертензией и почечной недостаточностью (креатинин 1,6 мг/дл, СКФ по Шварцу 53 мл/мин/1,7м²), что было выявлено при очередном рутинном обследовании. Показатели мочи, электролиты были в норме в течение всего периода наблюдения. Несмотря на это была проведена биопсия почки, в результате которой выявлены морфологические признаки хронического и активного тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) с отложением депозитов в базальной мембране канальцев. Не было выявлено изменений в клубочках. Ребенку был назначен сначала преднизолон 50-60 мг в сутки на месяц, затем доза снижена в течение месяца и преднизолон отменен. В результате СКФ увеличилась с 42 до 82 мл/мин/1,73м² и креатинин снизился с 1,6 до 0,9 мг/дл. Затем проведен курс лечения микофенолат мофетилем (Майфортик) 360-540 мг 2 раза в сутки), затем снижение дозы и отмена в течение 10 месяцев в связи с тяжелой диареей. Затем пациентка получала азатиоприн 50 мг в сутки в течение 6 месяцев, на фоне чего креатинин оставался стабильным 1,1 – 1,3 мг/дл.

У другого пациента, мальчика с гипопаратиреозом с трех лет, алопецией, надпочечниковой недостаточностью, частыми респираторными инфекциями, в 8 лет развилась острая почечная недостаточность (макрогематурия, протеинурия, артериальная гипертензия, креатинин 1,8 мг/дл., СКФ 30 мл/мин/1,7м²), проведена биопсия почки, морфологическая картина соответствовала острому постинфекционному гломерулонефриту. Функция почек восстановилась в течение двух месяцев с момента манифестации. Только через 4 года в 12 лет снова отметили ухудшение функции почек (креатинин 1,8 мг/дл., СКФ 35 мл/мин/1,7м²), но на этот

раз изменения в моче не было. Снова проведена биопсия почки, которая показала фокальный гломерулосклероз (33% всех клубочков), который, по всей вероятности, был следствием перенесенного постинфекционного гломерулонефрита), а также были выявлены умеренно выраженные атрофические изменения в канальцах и интерстициальный фиброз и интерстициальное воспаление, также были выявлены мультифокальные иммунокомплексные депозиты в базальной мембране канальцев.

Пигментная дегенерация сетчатки у пациентов

В литературе описано всего около десяти случаев пигментной дегенерации сетчатки (пигментного ретинита) у пациентов с АПС-1, из них самой большой серией из одной когорты являются три случая, описанные нами [107], и пять случаев, описанные в североамериканской популяции [25]. Канадскими авторами Bourgault et al. в 2015 г. была опубликована серия случаев - ретроспективное наблюдение за пятью пациентами с АПС-1 и пигментным ретинитом с подробным описанием клинической картины и течения ретинита. Возраст манифестации проявлений ретинопатии варьировал от 19 месяцев до 44 лет. Период наблюдения составил от 4 до 13 лет (в среднем 8 лет). Острота зрения была снижена у четырех пациентов при первом осмотре, у одного пациента 11 лет на момент первого осмотра не отмечалось снижения остроты зрения. При фундоскопии при расширенном зрачке у всех пациентов отмечались разной степени выраженности изменения на глазном дне: от отдельных очагов атрофии пигментного эпителия сетчатки до образования «костных телец» (отложения пигмента), бледного «восковидного» диска зрительного нерва, резкого сужения сосудов сетчатки. У четырех из пяти пациентов отмечалась атрофия желтого пятна (макулы). Поля зрения были сужены у всех обследованных пациентов. Спектральная оптическая когерентная томография была проведена четырем пациентам, у троих из них было выявлено нарушение целостности наружной мембраны и внутреннего сегмента эллипсоида. У четырех из пяти пациентов также были исследованы аутоантитела к сетчатке методом непрямой иммуногистохимии и вестерн блоттинг (western

blotting), у троих из них были обнаружены аутоантитела при иммуногистохимическом исследовании, а у четырех методом western blot, подтверждая аутоиммунный механизм поражения сетчатки у этих пациентов. Лечение иммуносупрессивными препаратами (циклоспорин, микофенолат мофетил) проводилось трем пациентам, однако авторы затруднились оценить эффективность лечения, так как у всех пациентов отмечалось ухудшение зрения или прогрессия ретинопатии. Очевидно, что пигментная ретинопатия при АПС-1 относится к группе аутоиммунных ретинопатий. Опыт наблюдения и лечения таких пациентов очень ограничен на сегодняшний день.

Метафизарная дисплазия

Всего в литературе описано шесть пациентов с АПС-1 и признаками метафизарной дисплазии.

Впервые в 2003 году австралийскими авторами были описаны два пациента с АПС-1 и с прогрессирующими деформациями костей нижних конечностей и задержкой роста с раннего возраста. Рентгенологическая картина была характерна для метафизарной дисплазии: нарушение энхондрального окостенения, неровные радиоконтрастные очаги в метафизах, расширение зон роста. Интересно, что у обоих пациентов отмечался регресс костных деформаций в пубертатном возрасте. Авторы также продемонстрировали экспрессию AIRE в хондроцитах эмбриона человека и в клеточных линиях хондросаркомы, тем самым заявляя о возможной роли патологической экспрессии AIRE в развитии метафизарной дисплазии.

Немецкие авторы описали одного пациента с АПС-1 (ХКСК, ХНН, аутоиммунным гепатитом и сахарным диабетом) и тяжелыми деформациями голеней и рентгенологическими признаками метафизарной дисплазии. У этого пациента была выявлена новая мутация G322fsX372 в 6 экзоне, приводящая к сдвигу рамки считывания и нарушения структуры белка в области доменов «цинковых пальцев» PHD 1 и PHD2 [144].

Еще три пациента были описаны в нашем исследовании в российской когорте [107].

В последние годы опубликованы данные, которые показывают, что AIRE может играть роль регуляции дифференцировки хондроцитов [128].

1.9. Ген *AIRE*

В 1997 году было установлено, что причиной развития АПС 1 типа являются дефекты в гене *AIRE* [140].

Ген «аутоиммунный регулятор» *AIRE* (AutoImmuneREgulator) расположен на 21q22.3 хромосоме, содержит 14 экзонов и кодирует белок из 545 аминокислот весом 57,5 кДа.

Структура белка *AIRE*

AIRE локализуется в ядре клетки и визуализируется в ядре в виде точечных дискретных структур [20]. *AIRE* экспрессируется в основном в тимусе в субпопуляции медуллярных эпителиальных клеток тимуса (mTEC). Также *AIRE* экспрессируется в лимфатических узлах, селезенке, лимфоидной ткани желудочно-кишечного тракта и фетальной печени [65]. Кроме того, обнаружена экспрессия *AIRE* в В-лимфоцитах, макрофагах и дендритах [136].

AIRE (AutoImmune Regulator, «аутоиммунный регулятор») состоит из нескольких функциональных доменов, которые характерны для ядерных протеинов и транскрипторных белков: CARD (Caspase-recruitment domain), NLS (Nuclear localization signal), SAND (аббревиатура от Sp100, *AIRE*, NucP41/75, Deaf1), PHD1 и PHD2 (plant homeodomain 1 и 2, «цинковые пальцы»), разделенные пролин-богатым регионом (PRR), четыре LXXLL повтора.

CARD-домен

О существовании CARD домена в структуре *AIRE* стало известно позже, чем о существовании других доменов. CARD домен характерен в большей степени для белков, участвующих в механизмах апоптоза и воспаления [73]. С наличием CARD домена связывают способность этого семейства белков образовывать крупные протеиновые комплексы, такие как апоптосомы и инфламасомы. В самом деле, было показано в нескольких исследованиях, что молекулы *AIRE* могут связываться друг с другом посредством CARD домена, образуя гомо-олигомеры (гомодимеры и гомотетрамеры) [114]. Кроме того, CARD отвечает по всей видимости за

локализацию AIRE в ядре и формирование специфических ядерных телец, поскольку в результате мутаций с нарушением в CARD домене не происходит образования ядерных телец, и AIRE диффузно локализуется в ядре и теряет свою транскрипционную активность [103, 48].

SAND домен

SAND домен в других протеинах отвечает за связывание белка с ДНК, однако в AIRE отсутствует повтор KDKW, которые необходим для этого связывания. Было показано, что SAND домен в AIRE взаимодействует с ATF7ip/MBD1 репрессорным комплексом, который предположительно помогает AIRE достигать гены-мишени. [69].

PHD 1 и 2

Наличие цинковых пальцев PHD свидетельствует о том, что AIRE также участвует в эпигенетических механизмах регуляции, однако, до конца этот механизм не ясен. Тем не менее, PHD «цинковые пальцы» выполняют важную роль в биологической активности AIRE, поскольку мутации в этих доменах приводят к нарушению формирования AIRE-зависимой иммунологической толерантности.

LXXLL повторы, по всей видимости, отвечают за взаимодействие AIRE с другими LXXLL-содержащими белками.

Экспрессия AIRE

Белок AIRE экспрессируется преимущественно в клетках тимуса mTEC, и его экспрессия не была обнаружена почти нигде больше, за исключением так называемых экстратимусных AIRE-экспрессирующих клеток (extrathymic AIRE-expressing cells, eTACs), к которым относятся некоторые клоны стромальных клеток лимфоузлов, в клетках эмбриона на ранних стадиях развития и в гонадах.

Функция AIRE

Локализация в ядре и характеристика функциональных доменов позволила отнести AIRE к белкам-транскрипторам. Дальнейшее изучение структуры и

функции доменов постепенно раскрывает роль AIRE в процессах иммунологической толерантности и механизмы развития патологических процессов при АПС 1 типа.

Аутоиммунный регулятор (AIRE) является уникальным транскрипторным регуляторным фактором, который стимулирует экспрессию множества тканеспецифических антигенов (tissue restricted antigens, TRA) в медуллярных клетках тимуса и выполняет ключевую роль в механизмах негативной селекции Т-лимфоцитов и формировании центральной иммунологической толерантности [1] [Рисунок 2].

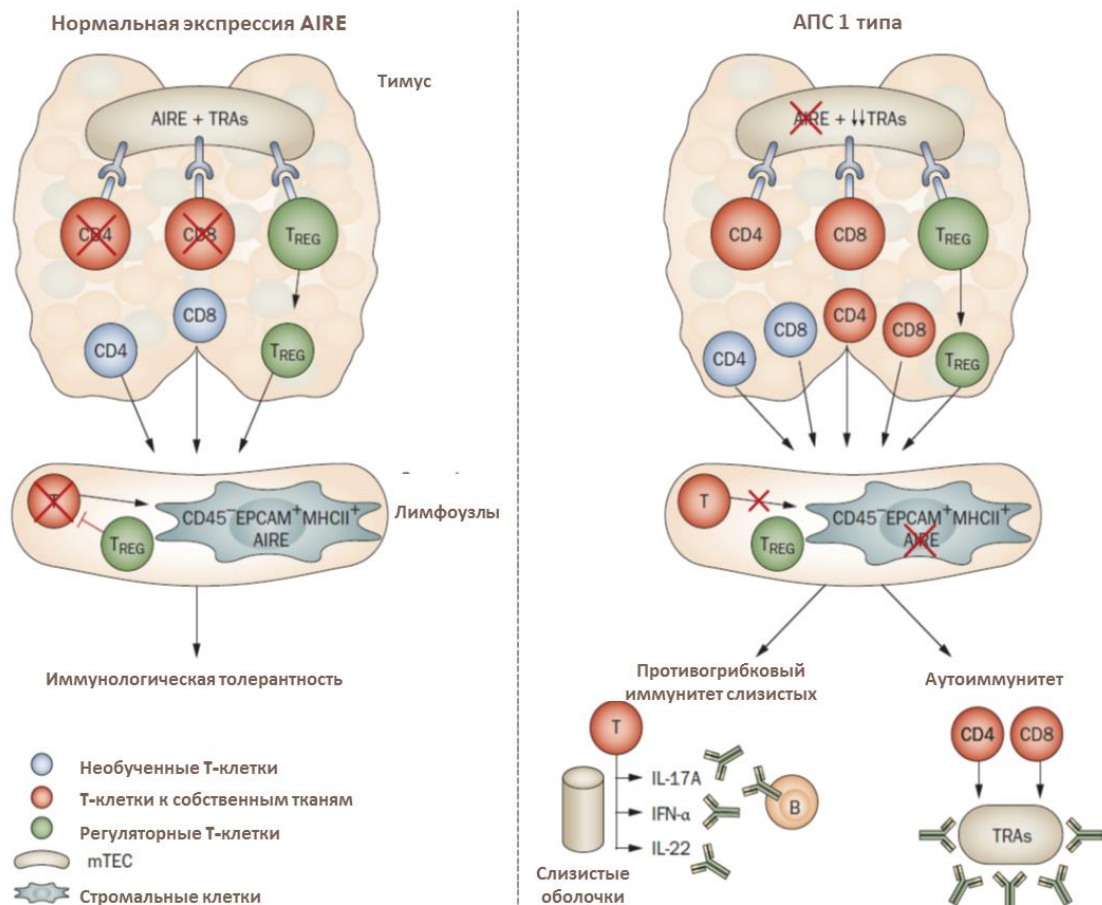


Рисунок 2. Функция белка AIRE.

Приводится по: Akirav, E. M. et al. Nat. Rev. Endocrinol. 7, 25–33 (2011).

«Гены-мишени» AIRE

За последние годы было идентифицировано множество генов, на которые направлено действие AIRE.

Известно много белков-партнеров, с которыми взаимодействует AIRE.

Одним из важных белков-партнеров является ДНК-зависимая протеинкиназа (DNA-PK), роль которой в биологической активности AIRE была продемонстрирована на эксперименте с SCID мышью, у которой нарушена экспрессия DNA-PK во всех гемопоэтических клетках, в том числе mTEC. У таких мышей значительно снижена экспрессия AIRE-зависимых генов [100]. Описаны мутации в гене DNA-PK у человека, которые привели к аутоиммунным заболеваниям, при этом определялись некоторые аутоантитела, специфичные для пациентов с АПС 1 типа.

Мутации в гене AIRE

На 2016 год было описано 117 мутаций в гене *AIRE* по данным международной базы мутаций у человека (Human Gene Mutation Database, HGMD). Мутации были выявлены на всем протяжении гена, однако, миссенс-мутации в основном определяются в доменах CARD и PHD1.

Мутации

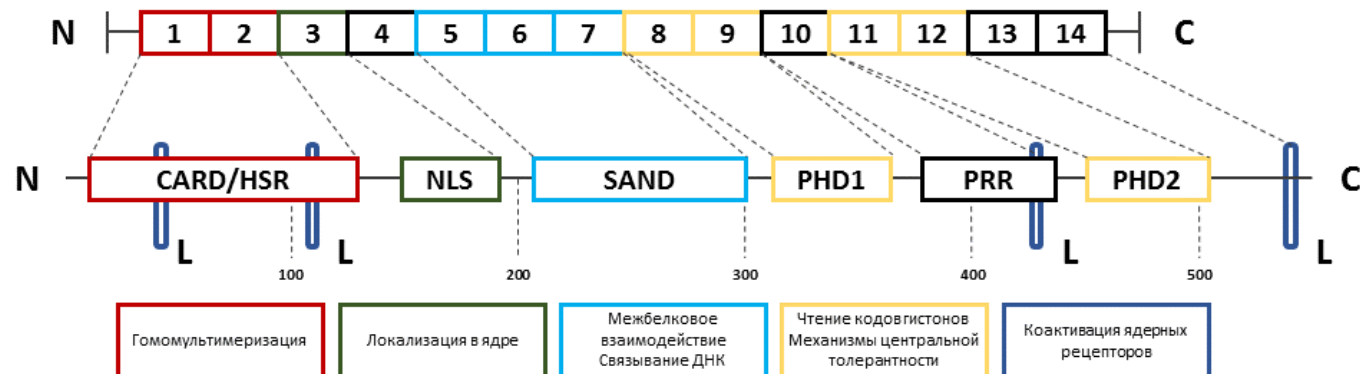


Экзоны

Домены

Номер аминокислоты

Функция



Current Opinion in Immunology 2016, 43:8-15

Рисунок 3. Белок AIRE, его функциональные домены и известные мутации [30]

Белок AIRE имеет четыре основных домена: гомогенный окрашенный регион CARD (caspase recruitment domain)/HDR (homodimerization domain), аминокислоты 1- 105; SAND домен (Sp100, AIRE-1, NucP41/75 or NucP41/75, DEAF-1, amino acids 181–280); и два «цинковых пальца» (plant homeodomain, PHD, аминокислоты 296–343 и 434–475). Кроме того, белок AIRE содержит четыре LXXLL домена, которые обнаруживались на коактиваторах ядерных рецепторов (аминокислоты 7–11, 63–67, 414–418, 516–520) и сигнал ядерной локализации (аминокислоты 100–189). AIRE работает как мультибелковый комплекс, является транскрипторным фактором и локализуется в ядре клетки. На рисунке (Рисунок 3) роль каждого домена указана в нижнем ряду рамок с текстом. Нонсенс-мутации выделены жирным курсивом. Мутации с доминантным типом наследования выделены красным цветом. Крупные делеции и инсерции не включены в данный рисунок.

Мутации в CARD домене

В исследованиях In Vitro было продемонстрировано, что мутации в CARD домене p.L28P и p.L29P являются критическими для структурной целостности белка, нарушают локализацию AIRE в ядре и процессы AIRE-регулируемой транскрипции. Тогда как мутации p.K83E и p.Y85C, расположенные близко друг от друга на поверхности CARD, меньше влияют на локализацию AIRE в ядре и на транскрипцию, скорее всего изменяя «связывающие сайты» протеин-протеин взаимодействия, что выражается более мягкими фенотипическими вариантами синдрома, который наблюдался, например, у иранских евреев - носителей мутации p.Y85K [155] (Рисунок 3).

Мутации в доменах «цинковых пальцев» PHD

Самой частой мутацией в PHD1 является делеция 13 пар нуклеотидов в 3' конце PHD1, которая приводит к сдвигу рамки считывания и образованию укороченного белка. Также в этом домене было описано несколько миссенс-мутаций, приводящие к нарушению связывания цинка, и три мутации, приводящие к нарушению пространственной структуры белка (p.C311Y, p.P326Q и p.P326L)

[126]. Описаны случаи, когда была обнаружена только одна мутация в этом домене у пациентов с нетипичной клинической картиной заболевания, которая не соответствовала критериям диагностики АПС-1: были выявлены в гетерозиготном состоянии мутации p.C302Y и p.D312N у пациентов с изолированным гипопаратиреозом, p.R303P у пациента с дефицитом гормона роста и преждевременным истощением яичников, p.G305S у пациента с аутоиммунным гепатитом, сахарным диабетом 1 типа и гипотиреозом. Недавно было продемонстрировано, что большинство миссенс-мутаций в домене PHD1 (в том числе p.V301M, p.C302Y, p.R303P, p.G305S, p.P326L) могут ко-локализоваться в ядре с «диким типом» *AIRE* и подавлять экспрессию нормального белка, то есть действовать по доминантно-негативному механизму [103]. Следовательно, одной мутации в *AIRE* в таких случаях достаточно, чтобы развилось заболевание, но с «неклассическими», более легкими и поздними проявлениями. Более того, было показано, что такой вариант «моноаллельных» мутаций в *AIRE* встречается в популяции намного чаще, чем «классический» АПС 1 типа, в семьях с разным сочетанием аутоиммунных заболеваний, манифестировавших в молодом возрасте. В частности, такой тип мутаций был обнаружен среди пациентов с пернициозной анемией в сочетании с витилиго [138, 137, 139, 53].

Мутации в SAND домене

SAND домен является очень консервативным участком белка, которые отвечает за взаимодействие белков между собой и связывание с ДНК. Часть нонсенс мутаций затрагивает именно этот домен, в том числе часто встречающиеся «финская» p.R257* и «сардинская» p.R139* мутации. In Vitro было показано, что делеции и точковые мутации в этом домене приводят к агрегации полипептидов в цитоплазме, что препятствует правильной дальнейшей локализации белка в ядре. У пациентов с «финской» нонсенс-мутацией p.R257* чаще отмечался кандидоз, чем у пациентов с миссенс-мутациями в этом же домене, что говорит о возможной

остаточной функции белка при миссенс-мутациях по сравнению с нонсенс-мутациями.

Доминантно-негативный эффект некоторых мутаций в гене *AIRE*

В SAND домене была выявлена первая мутация с доминантно-негативным типом наследования. В Итальянской семье с хроническим аутоиммунным тиреидитом, манифестировавшим в раннем и детском возрасте, была выявлена мутация p.G228W [34].

В дальнейшем на мышах было подтверждено, что одной мутации p.G228W в *AIRE* достаточно для развития аутоиммунных заболеваний. У мышей с данной гетерозиготной мутацией развивались аутоиммунный сахарный диабет и нейропатия [134].

Патогенность некоторых гетерозиготных мутаций в SAND домене остается не понятной до конца. Описан подросток с общим переменным иммунодефицитом (ОВИН), ониходистрофией и алопецией, у которого была обнаружена мутация p.S250C в *AIRE* в гетерозиготном состоянии [13]. У этого пациента не были выявлены аутоантитела к ω -интерферону, а у его отца-носителя этой мутации не было проявлений аутоиммунных заболеваний, что ставит под сомнение роль выявленной мутации в патогенезе заболевания у данного пациента. Возможно, это всего лишь один из незначимых полиморфных вариантов, который был также выявлен у пациентов с тотальной аутоиммунной алопецией, ревматоидным артритом и меланомой [36, 139].

Таблица 4. Частота различных типов мутаций в гене *AIRE* по данным мировых исследований [30].

Тип мутаций	Число описанных мутаций
Миссенс/нонсенс	54
Сплайсинг	14
Регуляторные	2
Малые делеции	20

Тип мутаций	Число описанных мутаций
Малые инсерции	15
Малые делеции+инсерции (“indel”)	6
Большие делеции	5
Большие инсерции	1
Всего	117

Мутации или полиморфизмы в гене *AIRE* и другие аутоиммунные заболевания

Чрезвычайно интересно, связаны ли мутации и полиморфизмы в *AIRE* с развитием более частых аутоиммунных заболеваний. На сегодняшний день был проведен ряд исследований различных полиморфизмов в гене *AIRE* у пациентов с некоторыми относительно распространенными аутоиммунными заболеваниями и выявлено несколько ассоциаций [35] (Таблица 4). Значение этих ассоциаций и вклад *AIRE* в патогенез других аутоиммунных заболеваний, кроме АПС-1, остаются не до конца ясными, но эти вопросы чрезвычайно интересны и перспективны с точки зрения изучения механизмов развития аутоиммунных заболеваний в целом [53, 50, 147].

Таблица 4. Полиморфизмы в гене AIRE, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями [30].

Полиморфизм (SNP)	Тип SNP	Локализация	Аминокислотная замена	Болезнь	Ссылка
rs878081	Частый SNP	Экзон 5	Молчащая	Ревматоидный артрит	[53]
rs2075876	Частый SNP	Инtron 5	-	Ревматоидный артрит	[139]
rs1800520	Частый SNP	Экзон 7	S278R, p.S250C	Меланома	[36]
				Алопеция очаговая	[137]
				Ревматоидный артрит	[139]
rs1800525	Частый SNP	Инtron 9	-	Склеродермия/аутоиммунный тиреоидит	[50]
rs1800521	Частый SNP	Экзон 10	Молчащая Ala399Ala	Витилиго	[138]
				Алопеция очаговая	[147]
rs760426	Частый SNP	Инtron 12	-	Ревматоидный артрит	[139]
rs1133779	Частый SNP	Экзон 14	Молчащая Asp526Asp	Меланома	[36]

1.10. Роль белка AIRE в формировании иммунологической толерантности

Механизмы иммунологической толерантности по-прежнему остаются загадкой для иммунологов, хотя последние двадцать лет мы наблюдаем колоссальный прогресс в понимании этих механизмов. Одной из самых существенных вех в истории изучения этой проблемы стало открытие белка AIRE. Это открытие стало возможным благодаря тому, что в 1998 году группой ученых было установлено, что мутации в гене *AIRE* приводят к развитию АПС 1 типа, при котором наблюдается мультиорганное аутоиммунное поражение. Таким образом, именно клиническая медицина, изучение болезни у пациентов дали толчок к пониманию биологических механизмов формирования иммунологической толерантности.

Структура и функция белка «аутоиммунного регулятора» (AIRE) и его роль в формировании иммунологической толерантности очень внимательно и активно изучается все эти годы с момента его открытия, проливая свет на тайны этого процесса. Много нового стало известно за это время, но многое все еще остается неясным.

1.11. Спектр аутоантител, определяемых при АПС 1 типа

Для понимания механизмов поражения органов при дефектах белка AIRE многими исследовательскими группами проводятся исследования антигенов и аутоантител к ним, которые специфичны для данного синдрома. Изучаются как те аутоантитела, которые уже известны и определяются при других аутоиммунных заболеваниях, так и поиск новых более специфичных аутоантител [52]. Революционным открытием было обнаружение аутоантител к интерферонам 1 типа, которые оказались очень специфичны именно для дефектов AIRE, который наблюдается при заболеваниях с нарушением работы тимуса - АПС 1 типа и тимоммах.

Аутоантитела к омега-интерферону и альфа2-интерферону как маркер АПС 1 типа.

Интерфероны были впервые открыты в 1957 году в качестве белков, обладающих противовирусной активностью, которые секретируют клетки в ответ на различные стимулы [71]. Интерфероны разделяют на три группы – I, II и III типов. Интерфероны 1 типа – это большая группа цитокинов, по структуре похожих между собой. У человека известны интерфероны группы α (альфа), которые включают в себе более десятка разных подтипов), а также интерфероны группы β , ϵ , κ , а также ω (омега). Гены интерферонов расположены в одном локусе на 9 хромосоме. В аутоиммунитете интерфероны 1 типа могут выполнять двоякую роль, участвуя как в стимуляции, так и в ограничении аутоиммунного воспаления [15].

Омега-интерферон (INF- ω) является мономерным гликопротеином, по структуре схожий с интерфероном-альфа и бета, но отличается от интерферона-гамма. Интерферон-омега секретируется зараженными вирусом лейкоцитами и обладает противовирусной активностью. Также *in vitro* было продемонстрировано, что интерферон-омега может подавлять пролиферацию некоторых опухолевых клеток [2].

Методы определения антител к омега-интерферону.

В 2003 году группой исследователей Meager и соавторы методом нейтрализации противовирусных интерферонов (AVINA- AntiViral Interferon Neutrolization Assay) было проведено исследование антител к широкому спектру цитокинов у пациентов с опухолью тимуса (тимомой) и миастенией гравис, и у 60% были выявлены в высоком титре антитела к омега-интерферону и альфа-интерферону [95].

В 2006 году этой же группой исследователей было установлено, что аутоантитела к группе интерферонов 1 типа, а именно к омега-интерферону и альфа-2-интерферону, являются высокоспецифичными для пациентов с АПС 1

типа [94]. В этом исследовании принимали участие 60 пациентов из Финляндии и 16 пациентов из Норвегии с АПС 1 типа и наличием мутаций в гене *AIRE*, а также пациенты с АПС 2 типа, изолированными аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью (болезнью Аддиссона), гипопаратиреозом и здоровые родственники пациентов с АПС 1 типа. Исследователи выявили высокие титры антител к большинству подтипов альфа-интерферонов у пациентов с АПС 1 типа, особенно к альфа2-интерферону (у 100% пациентов с АПС 1 типа), а также к омега-интерферону (у 100% пациентов с АПС 1 типа), при этом ни у одного из пациентов с АПС 2 типа или изолированными аутоиммунными заболеваниями эти антитела обнаружены не были. Это было очень важное открытие с точки зрения новых возможностей изучать механизмы аутоиммунитета при дефектах белка *AIRE*, и с другой стороны с точки зрения новых методов диагностики данного заболевания. Безусловно, необходимо было подтвердить полученные данные повторными исследованиями в других популяциях и на больших выборках пациентов. Остается также неясным, почему у пациентов с дефектом белка *AIRE*, который имеется у пациентов с АПС 1 типа и пациентов с тимомой, выявляются аутоантитела именно к этим подтипам интерферонов.

В 2008 году у 174 пациентов с АПС 1 типа из Италии, Великобритании, Финляндии и Норвегии были выявлены нейтрализующие антитела к омега-интерферону в 100% случаев. У одной пациентки с классическими проявлениями АПС 1 типа в первом образце антитела к интерферону омега и альфа-2интерферону выявлены не были, но позднее взятые образца сыворотки оказались положительными на оба вида антител. Антитела к альфа2-интерферону были выявлены у 94%, то есть обладали также очень высокой специфичностью и чувствительностью. Не было выявлено никакой взаимосвязи между титром антител, различными мутациями в гене *AIRE*, продолжительностью и количеством компонентов заболевания [96, 95, 94].

В 2009 году в Университете Бергена (руководитель Е.Нусеbye) было проведено исследование антител к интерферону-омега у норвежских пациентов с

АПС 1 типа радиоиммунным методом (РИА). Это высокоточный метод, который основан на детекции АТ, связанных со специфичным белком, меченным метионином-S23, и применяется также для исследования аутоантител к цитокинам и орган-специфическим антителам. Недостатком метода является необходимость в использовании радиоактивного препарата. Исследование было выполнено у 48 пациентов с АПС 1 типа, а также у пациентов с изолированной аутоиммунной надпочечниковой недостаточностью, сахарным диабетом 1 типа, пациентов с синдромом Дауна и здоровых родственников пациентов с АПС 1 типа, здоровых людей. Все 48 пациентов с АПС 1 типа имели высокий титр антител к интерферону-омега, тогда как у остальных пациентов и здоровых людей антитела к интерферону-омега не были обнаружены. Метод РИА, таким образом, показал себя также высокоспецифичным и высокочувствительным методом определения аутоантител к интерферонам [104]. Позже также в лаборатории Университета Бергена под руководством профессора Husebye был разработан новый метод исследования антител к интерферонам при помощи HEKblue cells assay (метод с использованием культуры клеток человеческой эмбриональной почки, трансфектированных специфическими плазмидами). Данный метод используется для определения антитела к интерферонам 1 типа [26]. При сравнении методов РИА и метода с использованием HEK-blue cells специфичность и чувствительность обоих методов оказались очень высокими. Данное исследование проводилось совместно в нашей исследовательской группой с участием 38 российских пациентов с АПС 1 типа.

Интересно, что, несмотря на высокие титры антител к интерферонам омега и альфа-2, пациенты с АПС 1 типа не болеют вирусными инфекциями чаще, чем здоровая популяция. Убедительного объяснения этому нет, но ряд авторов связывают это с тем, что в организме присутствует много различных типов и подтипов интерферонов, отвечающих за противовирусную защиту, а нейтрализующие антитела обнаруживаются только к определенным подтипам [77]. В работе K.Kisand с соавторами показано влияние аутоантител к интерферонам на экспрессию интерферон-стимулирующих генов в моноцитах и дендритных

клетках, которое приводит к снижению экспрессии этих генов у пациентов с АПС 1 типа и высоким уровнем аутоантител к интерферонам омега и альфа-2, по сравнению со здоровой контрольной группой. В то же время, у пациентов, имеющих антитела только к интерферону-омега без антител к альфа-2-интерферону, наоборот, отмечается усиление экспрессии данных генов, что говорит о влиянии на экспрессию именно антител к интерферону альфа-2. В данной работе также было показано, что в ответ на стимуляцию вирусами плазматические и дендритные клетки пациентов с АПС 1 типа вырабатывают нормальные уровни интерферонов 1 типа и имеют нормальные уровни экспрессии генов интерферонов 1 типа, сопоставимые со здоровой контрольной группой. Интересным фактом, найденным в этой работе, было наличие признаков аутоиммунного тиреоидита у двух пациентов, которые не имели антител к альфа-2-интерферону. Это вызвало особый интерес в связи с тем, что побочным эффектом терапии препаратами интерферона- α является аутоиммунное поражение щитовидной железы [77].

Когда диагностическое значение антител к у пациентов с АПС 1 типа было доказано несколькими крупными исследованиями, возник вопрос, как рано у пациентов с АПС 1 типа появляются эти антитела в крови, и можно ли обнаружить эти антитела у новорожденных детей с генетически подтвержденным диагнозом АПС 1 типа еще до манифестации первого симптома. С этой целью было проведено совместное российско-норвежское исследование с участием нашей исследовательской группы и российских пациентов, куда было включено 13 пациентов в возрасте до пяти лет, у трех из которых (сibsы пациентов с АПС 1 типа) при наличии двух мутаций в гене *AIRE* на момент исследования отсутствовали какие-либо симптомы заболевания. Было показано, что антитела к омега-интерферону выявляются уже на шестом месяце жизни даже при отсутствии манифестации заболевания, что позволяет предложить этот метод для доклинической диагностики заболевания и делает его диагностическую ценность сравнимой с исследованием гена *AIRE* [153].

В 2017 году итальянская группа Larosa в своей статье предложила новый метод диагностики антител к интерферону омега – метод иммунопреципитации с радиоактивной меткой 125-I, который в этом исследовании показал высокую чувствительность, специфичность, а также относительную простоту и удобство применения [86].

Аутоантитела к интерлейкинам 17 типа

Интерлейкины 17A, 17F и 21 и 22 (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22) относятся к классу цитокинов, которые секретируются лимфоцитами - Т-хелперами 17 типа (Th17), которые были выделены в отдельный подкласс Т-лимфоцитов CD4⁺ (два других подкласса Т-хелперов CD4⁺ – Th1 и Th2).

Хронический кандидоз кожи и слизистых (ХКСК), вызванный *Candida albicans* – условно-патогенным организмом, поражает ногтевые пластины и ногтевое ложе, слизистые оболочки и кожу и является проявлением первичного или вторичного иммунодефицита. Иммунной защитой против грибковой инфекции (в том числе грибов *Candida albicans*) являются цитокины IL-17A, IL-17F, IL-22, которые секретируются Т-лимфоцитами CD4⁺ класса Th17 на поверхности эпителия. Продукция этих провоспалительных цитокинов в свою очередь стимулирует выработку других цитокинов – IL-6, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), различных хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL20) [39]. При исследовании периферических лейкоцитов у пациентов с хроническим ХКСК обнаружился сниженный уровень IL-17 по сравнению с пациентами без ХКСК или с острым кандидозом. Кроме того, ХКСК и другие грибковые инфекции являются характерным проявлением синдром гиперпродукции IgE, который связан с дефектами в гене *STAT3*, а также других первичных иммунодефицитов, связанных с дефектами в генах *CARD9*, *STAT3*, *IL17RA*, *IL17F*, *STAT1*, *IL12RB*, *Dectin 1*, *IL-22*, которые ассоциированы с нарушением дифференцировки или функционирования Th17 CD4 Т-лимфоцитов. В совокупности это подтверждает тот факт, что

субпопуляция Th17 лимфоцитов и секретируемые ими цитокины играют первостепенную роль в противогрибковой защите кожи и слизистых [39].

Помимо своей провоспалительной функции в процессах иммунной защиты против грибов и внеклеточных бактерий на поверхностном эпителии оказалось, что Т-хелперы 17 типа (Th17) и интерлейкины 17 типа играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит и других [109]. На этом основании разработан новый класс препаратов для лечения ряда аутоиммунных заболеваний – моноклональные антитела к IL-17 или к рецептору IL-17. Одним из побочных эффектов этой иммунотерапии является кандидоз слизистых.

Недавно K.Kissand с соавторами было показано, что у пациентов с АПС 1 типа и ХКСК также отмечается сниженный уровень IL-17F и IL-22 в ответ на стимуляцию антигеном *Candida albicans*, а также выявляются нейтрализующие аутоантитела к этим цитокинам. Нейтрализующие аутоантитела к IL-17F были выявлены у 75%, а аутоантитела к IL-22 – у 92% пациентов. Авторы выявили достоверную корреляцию высокого титра данных аутоантител с наличием ХКСК, и не выявили корреляции с другими компонентами. Кроме того, аутоантитела к IL-17F и IL-22 не были выявлены у пациентов с ХКСК без мутаций в *AIRE*, с изолированным ГПТ, ХНН, псориазом, ревматоидным артритом и синдромом Шегрена. Исключение составили пациенты с тимомой и проявлениями ХКСК, у 2 из 35 обследованных был выявлен повышенный титр аутоантител к IL-17F и IL-22 [75, 76].

Орган-специфические антитела

Орган-специфические аутоиммунные заболевания (OSAD – organ-specific autoimmune diseases) характеризуются присутствием в крови пациентов высокого уровня орган-специфических аутоантител. Эти аутоантитела являются маркерами наличия заболевания, но не являются патогенетическими маркерами, а образуются в ответ на лимфатическую инфильтрацию пораженного органа

Аутоантитела к 21-ОН

Антитела к антигену коры надпочечника (ACA adrenal cortex antibodies) были обнаружены в 1963 году в надпочечниках животных с помощью непрямой иммунофлюоресценции [18]. В 1992 году были идентифицированы антитела к 21-гидроксилазе (21-ОН) как основной адреналовый аутоантиген [150].

Единых лабораторных стандартов проведения определения антител к 21-ОН до сих пор нет. В 2011 году в рамках Первой Международной Программы по стандартизации методов определения антител к 21-ОН разными методами сравнили результаты (позитивные/негативные сыворотки) в четырех лабораториях и получили чувствительность методов более 80%. В 2015 году Европейский консорциум Евроадриналз (Euroadrenals) организовал обмен «слепыми» образцами между лабораториями, чтобы разработать стандарты [47, 47, 149, 121, 22].

Аутоантитела к NALP5

NALP5 (NACHT Leucin-Rich-Repeat Protein 5) - антиген парашитовидной железы. Специфическое значение белка NALP5 для формирования или функции парашитовидной железы не известно. Аутоантитела к данному антигену были обнаружены у пациентов с АПС 1 типа и гипопаратиреозом.

В 2008 году группа северно-европейских исследователей опубликовала результаты исследования аутоантител к NALP5 (метод РИА, ³⁵S-labeled NALP5 autoantibodies) в сыворотке 87 пациентов с АПС 1 типа из Швеции, Норвегии и Финляндии, 100 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями (в том числе изолированным гипопаратиреозом, болезнью Грейвса, сахарным диабетом 1 типа, болезнью Шегрена) и 193 здоровых людей. Гипопаратиреоз был выявлен у 73 из 87 пациентов с АПС 1 типа (84%). В результате у 49% (37/73) пациентов с АПС 1 типа и гипопаратиреозом были обнаружены данный вид антител, и ни у одного пациента с АПС 1 типа без гипопаратиреоза, а также ни у одного пациента с другими аутоиммунными заболеваниями и ни у одного из здоровых людей [5]. Это сенсационное исследование показало, что данный вид аутоантител имеет 100%

специфичность и высокую чувствительность (49%) для гипопаратиреоза при АПС 1 типа.

Наличие аутоантител к NALP5 в крови пациентов с АПС 1 типа и гипопаратиреозом и их отсутствие в крови пациентов с изолированным гипопаратиреозом без АПС 1 типа и других аутоиммунных заболеваниях было затем показано еще в ряде аналогичных работ [97, 70, 142].

В работе Alimohammadi M также была исследована экспрессия NALP5 РНК в различных тканях, и обнаружено, что основным органом, где экспрессируется данный белок, является паращитовидная железа, в меньшей степени экспрессия наблюдалась в яичниках, и совсем незначительная экспрессия была обнаружена в мозге, плаценте и селезенке [5].

В 2014 году Kemp и соавторами было проведено исследование аутоантител к NALP5 у 44 пациентов с АПС 1 типа и у 37 здоровых людей. Антитела к NALP5 были выявлены у 13 из 44 (30%) пациентов с АПС 1 типа, у 38 из них имел место гипопаратиреоз, при этом положительный индекс аутоантител был выявлен у 10 пациентов с ГПТ и у 3 без ГПТ. Ни у одного из 37 здоровых людей аутоантитела не определялись. Также не была выявлена ассоциация между полом пациентов, длительностью течения заболевания и присутствием антител к NALP5. В результате авторы делают вывод о том, что достоверной взаимосвязи между манифестацией ГПТ и данным видом аутоантител у пациентов с АПС 1 типа нет [74]. Эти данные принципиально расходятся с данными предыдущих исследований.

Антитела к NALP5 изучались как маркер преждевременного истощения яичников у пациентов с АПС 1 типа и другой этиологии. В одном из последних исследований было показано, что при АПС 1 типа и яичниковой недостаточности эти антитела определяются, но в виду присутствия у этих же пациентов гипопаратиреоза, нельзя говорить о том, что они специфичны именно для ткани яичников, тогда как при других формах яичниковой недостаточности, в том числе аутоиммунного генеза, эти антитела не были.

Таким образом, по-прежнему остается до конца неясным, какую роль играют антитела к NALP5 в аутоиммунном повреждении паращитовидных желез при АПС 1 типа, и можно ли использовать этот маркер в прогнозировании и диагностике гипопаратиреоза.

1.12. Исследование субпопуляций лимфоцитов у пациентов с АПС 1

Методом цитофлоуметрии проведено иммунофенотипирование 19 пациентам с АПС-1, 18 родственникам пациентов первого порядка и в здоровой группе контроля. Было выявлено, что у больных людей снижено число Т-хелперов, экспрессирующих CCR6 и CXCR3, по сравнению со здоровыми людьми, также были снижены популяции CD16+ лимфоцитов и регуляторных Т-хелперов (Treg). Число В-лимфоцитов, NK-клеток у пациентов с АПС-1 не отличается от здоровых. [152]. Кроме того, было показано, что Treg клетки у пациентов с АПС 1 типа имеют сниженный уровень экспрессии FOXP3 (Forkhead box protein P3) - транскрипторный фактор развития и функционирования Т-регуляторных клеток [84].

1.13. Заключение

Таким образом, за последние годы существенно пополнились наши знания относительно клиники, генетики и иммунологии аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа. АПС 1 типа является уникальной моделью для изучения механизмов развития аутоиммунитета. Новые методы диагностики и понимание патогенеза открывают новые перспективы в лечении этой тяжелой патологии. Тем не менее, многие проблемы далеки от решения, что побудило нас к настоящей работе и поставило перед нами задачу проанализировать клинические, генетические и иммунологические характеристики на примере большой когорты пациентов и сформулировать принципы персонализированного подхода к ранней диагностике, наблюдению и лечению пациентов с АПС 1 типа.

Глава 2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования



Рисунок 4. Дизайн исследования.

Критерии включения в исследование

В исследование были включены следующие группы пациентов (Рисунок 4):

- Пациенты, соответствующие критериям диагноза АПС 1 типа (138 человек)
- Пациенты, не соответствующие критериям АПС 1 типа (97 человек), но имеющие одно из основных трех клинических проявлений - ХКСК, ГПТ или ХНН или как минимум одно аутоиммунное заболевание, являющееся проявлением АПС 1 типа, в том числе
 - Пациенты с алопецией, которая манифестировала до 12 лет (53 человека)
 - Пациенты с изолированной ХНН (29)
 - Пациенты с манифестацией витилиго до 12 лет (10 человек)
 - Пациенты с аутоиммунным гепатитом до 18 лет (5 человек)

- Родственники первого порядка пациентов с АПС 1 типа (56 человек)

Критерии диагноза АПС 1 типа

Диагноз АПС 1 типа устанавливался на основании следующих критериев:

- наличие двух из трех «классических» основных компонентов: ХКСК, ХНН, ГПТ
- если у пациента имелся один из трех основных компонентов, но выявлены две мутации в гене *AIRE*
- если у пациента на момент диагностики имелся только один компонент, но в семье у родственника первого порядка уже был подтвержден диагноз АПС 1 типа

Диагностика каждого компонента

Диагностика ХКСК была основана на наличии клинических признаков грибкового поражения слизистой ротовой полости, ногтей или кожи, рецидивирующие более двух раз за 6 месяцев или сохраняющиеся в течение более трех месяцев.

Критериями ГПТ были снижение уровня кальция ниже нижней границы нормы при повышении фосфора в крови выше нормы при сниженном или нормальном паратгормоне и нормальной функции почек.

Первичная ХНН устанавливалась на основании наличия дефицита глюкокортикоидов или минералокортикоидов. Дефицит глюкокортикоидов устанавливался на основании типичной клинической картины, повышенного уровня АКТГ выше 150 нг/мл при сниженном уровне кортизола менее 150 нмоль/л или отсутствия увеличения уровня кортизола (более 500 нмоль/л) на фоне стимуляции кортикотропином (проба с синактеном проводилась по стандартному протоколу). Дефицит минералокортикоидов устанавливался на основании повышения уровня ренина (активности ренина плазмы) выше нормы и/или повышения уровня калия выше 6,0 нмоль/л.

Сахарный диабет устанавливался на основании критериев, установленных ВОЗ [8].

Аутоиммунная энтеропатия устанавливалась при наличии симптомов хронической диареи или хронических запоров.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) устанавливался на основании клинических проявлений печеночной недостаточности и/или повышения уровня печеночных трансаминаз более, чем в три раза выше нормы, при отсутствии маркеров вирусных гепатитов или признаков лекарственного гепатита. В ряде случаев проводилась биопсия печени для морфологического подтверждения (в соответствии с международной системой оценки диагностики АИГ (IAIGH, 1999 год) [66, 7].

Гипоплазия зубной эмали устанавливалась по наличию характерных внешних признаков при осмотре постоянных зубов, и в каждом случае диагноз подтверждался специалистом-стоматологом.

Пернициозная (В12-дефицитная) анемия устанавливалась на основании наличия макроцитарной (мегалобластной) анемии и снижения уровня витамина В12 в крови.

Офтальмологический осмотр включал в себя офтальмоскопию и тест Ширмера. Птоз верхнего века (блефароптоз, опущение верхнего века) устанавливался на основании осмотра, степень птоза определялась измерением расстояния глазной щели от края верхнего века до середины зрачка (показатель MRD, margin reflex distance) в состоянии расслабленных мышц лба. Оценивалось, имеется ли односторонний или двусторонний птоз.

Тест Ширмера проводился с целью диагностики синдрома сухого глаза.

2.2. Наблюдение

Осмотр и обследование в Институте детской эндокринологии ЭНЦ большинству пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа проводился от 1 до 4 раз в год. Информация о 21 из 138 пациентов поступала от региональных эндокринологов или из других лечебных учреждений в виде медицинской

документации (выписки из истории болезни). С большинством пациентов или их родственниками контакт также осуществлялся по телефону и электронной почте, что позволяло нам отслеживать резкие изменения в состоянии здоровья пациента. Стандартное обследование включало в себя клиническое исследование крови, биохимический анализ крови (кальций ионизированный, фосфор, калий, натрий, АлТ, АсТ, ГГТ, об билирубин, креатинин, мочевины, об белок, глюкоза), гликированный гемоглобин, оральный глюкозотолерантный тест с определением инсулина, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, исследование ТТГ, свТ4, ПТГ (при отсутствии гипопаратиреоза), кортизола и АКТГ (при отсутствии надпочечниковой недостаточности, ренина, осмотр офтальмолога, стоматолога. У детей проводилась оценка вторичных половых признаков, УЗИ малого таза, ЛГ, ФСГ, эстрадиола (у девочек старше 12 лет), ЛГ, ФСГ, тестостерона (у мальчиков старше 13 лет). Также проводились дополнительные диагностические мероприятия в зависимости от необходимости в конкретном случае (МРТ головного мозга, КТ головного мозга, КТ легких, исследования сетчатки, биопсия печени, биопсия почки и другие).

2.3. Генетические исследования (исследование гена *AIRE*)

ДНК было выделено из образцов крови с ЭДТА стандартными методами.

14 экзонов гена *AIRE* было амплифицировано методом ПЦР и секвенировано.

Анализ вариации числа копий генов (англ. CNV, copy number variation) - вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу копий хромосомных сегментов размером от 1 тыс. до нескольких млн. пар оснований, проводился методом дуплексного TaqMan ПЦР в режиме реального времени [23] с использованием праймеров и проб для *AIRE* (экзоны 1-9).

Исследование гена *AIRE* проводилось в лаборатории НЛБО МГНЦ (Москва), Лаборатории генетики Университета Бергена (Норвегия) и в лаборатории генетики ФГБУ ЭНЦ МЗРФ (Москва).

Для оценки патогенности впервые выявленных новых миссенс-мутаций были использованы программы компьютерного предсказания патогенности:

- MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>);
- MutPred (<http://mutpred.mutdb.org/>);
- PolyPhen2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

2.4. Иммунологические исследования

Для определения аутоантител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$, ИЛ-22, ИЛ17F, 21ОН, SCC, NALP5 использовалось два метода: метод радиоиммунного анализ (РИА) для определения аутоантител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$, ИЛ-22, ИЛ17F, 21ОН, SCC, NALP5 и метод, основанный на клеточной культуре HEK-blue IFN- α/β для определения аутоантител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$). Данные исследования проводились на базе лаборатории Университета Бергена (руководитель – профессор E.S.Husebye)

Радиоиммунный анализ (РИА)

Радиоиммунный анализ (РИА) проводился с использованием меченных S35 рекомбинантных человеческих аутоантигенов экспрессированных при помощи транскрипции и трансляции *in vitro*. Использовалась библиотека кодирующей ДНК человека. При помощи ПЦР с использованием специальных праймеров, выделялась кодирующая ДНК необходимого антигена. Из кодирующей ДНК формировались плазмидные векторы, которые смешивались с ретикулат-лизатной системой, которая включала в себя лизат ретикулоцитов, реакционный буфер, смесь аминокислот без метионина, метионин с S35, ингибитор РНКазы, очищенную от нуклеаз воду. Для получения меченного S35 антигена смесь выдерживали в термостате в течение двух часов при температуре 30°. Меченные S35 рекомбинантные аутоантигены инкубировались с сывороткой пациентов в течение 12 часов при температуре 4°. Выделение образовавшихся иммунных комплексов антиген-антитело производилось при помощи преципитации с белком сефароза-А. Эти комплексы выделялись с использованием микротитровальных

планшетов с фильтровальными бумажками. Фильтровальные бумажки этих планшетов проходили несколько промывок. Определение уровня радиоактивности каждой фильтровальной бумажки проводилось при помощи жидкостного сцинтиляционного счетчика (PerkinElmer). Уровень радиоактивности измерялся в cpm (англ. count per minute - распад в минуту). Исследование каждого образца проводилось дважды, в качестве положительного контроля использовалась сыворотка пациента с установленным высоким титром антител, а в качестве негативного контроля – сыворотка здоровых доноров (получены из биобанка Университета Бергена, Норвегия).

Уровень антител определялся в виде индекса, рассчитанного по формуле:

Индекс = (cpm образца – cpm негативного контроля) / (cpm позитивного контроля – cpm негативного контроля), где cpm – распад в минуту (count per minute).

Индекс аутоантител к --интерферону - ω являлся положительным, если он был выше 200, индекс аутоантител к интерферону - $\alpha 2$ считался положительным, если он был выше 103.

Метод определения антител к интерферонам- ω и - $\alpha 2$ с использованием клеточной культуры HEK-blue.

Исследование антител к интерферонам к альфа2 (ИНФ $\alpha 2$) и омега (ИНФ- ω) также проводилось методом с использованием культуры клеток HEK-blue IFN- α/β (метод в лаборатории Университета Бергена, Норвегия, руководитель - профессор E.S.Husebye с использованием культуры клеток человеческой эмбриональной почки, трансфектированных специфическими плазмидами (использовалась клеточная культура HEK-Blue IFN- α/β). В основе метода лежит способность трансфектированных клеток синтезировать щелочную фосфатазу в присутствии интерферонов. Клетки имеют рецепторы к интерферонам и систему биосинтеза щелочной фосфатазы, которые кодируются плазмидами, содержащими специфические векторы. В присутствии сыворотки пациента с высоким титром антител к интерферонам способность клетки синтезировать щелочную фосфатазу

подавляется, что в свою очередь можно зафиксировать при помощи абсорбционного анализа с применением красителя. Протокол исследования: к 6 мкл сыворотки пациента добавлялся исследуемый интерферон I типа, эта смесь разводилась при помощи буфера до 60 мкл и инкубировалась в течение 30 мин. 20 мкл полученного раствора добавлялось в планшет вместе с, примерно, 50 000 клеток НЕК-blue. Планшеты инкубировались в течение 21 часа при температуре 37°C для достаточной секреции щелочной фосфатазы, которая в данных клетках происходила под воздействием интерферонов, у пациентов с отсутствием антител к интерферонам. Полученная надосадочная жидкость инкубировалась со 180 мкл красителя QUANTI-Blue (Invivogen) в течение двух часов при температуре 37°C. Количество секретированной щелочной фосфатазы измерялось при помощи спектрометра на длине волны 650 нм. Ингибирование интерферонов было представлено в виде процента нейтрализации.

Индекс высчитывался по формуле: $[(\text{Abs}_{650} \text{ негативный контроль} - \text{Abs}_{650} \text{ образец}) / (\text{Abs}_{650} \text{ негативный контроль} - \text{Abs}_{650} \text{ позитивный контроль})] \times 100$, где Abs_{650} – коэффициент погашения. Индекс аутоантител в интерферону- ω считался положительным, если был выше 13, а индекс аутоантител интерферону - $\alpha 2$ – выше 9.

Аутоантитела к интерлейкинам IL17F and 22, 21-гидроксилазе (21OH), ферменту, отщепляющему боковую цепь холестерина (side-chain cleavage enzyme, SCC), ароматической L-амино декарбоксилазе (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC), NACHT-лейцин богатого белка 5 (NALP5), регулятору калиевых каналов (putative potassium channel regulator, KCNRG), and glutamic acid decarboxylase (GAD-65). Цитохрому 450, семейство 1, подсемейство A (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2, CYP1A2) были исследованы методом РИА, описанным Ekwall [45].

Аутоантитела к рецептору ацетилхолина (ACHR) были исследованы коммерческим диагностическим радиоиммунным набором (IBL International,

Hamburg, Germany) в Университете Каролинска (Стокгольм, Швеция, руководитель профессор Оле Кампе).

Исследование аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA), тирозинфосфатазе (IA2), инсулину (IAA), цинковому транспортеру-8 (ZnT8), глутаматдекарбоксилазе (GAD) проводилось иммуноферментными стандартными коммерческими наборами в лаборатории клинической иммунологии и генетики ФГБУ ЭНЦ.

2.5. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного продукта «Statistica10».

Коэффициент Пирсона применялся для оценки связи между фактором риска и исходом. Критерий $p < 0,05$ считался достоверным.

Диагностическая чувствительность метода (ДЧ) рассчитывалась как доля лиц с положительным результатом теста среди лиц с установленным АПС 1 типа.

Диагностическая специфичность метода (ДС) рассчитывалась как доля лиц с отрицательным результатом теста среди лиц без АПС 1 типа.

Диагностическая эффективность метода – среднее значение между ДЧ и ДС.

ПЦПР (прогностическая ценность положительного результата) – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста.

ПЦОР (прогностическая ценность отрицательного результата)- вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.

Глава 3. Вариабельность клинических проявлений АПС 1 типа

3.1. Демография АПС-1 в России

По последним данным, предоставленным международной базой научной медицинской литературы PubMed, всего в мире описано около 400 пациентов с АПС 1 типа [4, 155, 97, 122, 49, 111, 107, 19, 29, 25]. Самая большая когорта пациентов с АПС 1 типа, описанная в Финляндии, включает 91 пациента [111].

В нашем исследовании нам удалось собрать и проанализировать самую большую когорту пациентов с АПС 1 типа в мире.

Общая характеристика группы

За период с 2000 по 2016 год нами было выявлено 138 пациентов с АПС 1 типа из 125 семей (75 женского и 63 мужского пола, коэффициент соотношения жен/муж 1,23). Данная когорта пациентов представлена самым большим в мире числом случаев АПС 1 типа, описанным на сегодняшний день.

Возраст на момент последнего обследования составил от 4,6 до 46,7 лет (среднее значение 19,6 лет, медиана возраста 19,3 года).

За 15-летний период наблюдения с восемью пациентами был утерян контакт, двенадцать пациентов умерло.

Национальность

Большинство пациентов считают себя русскими по национальности, один – белорус, двое - азербайджанцы, один - армянин, один - грузин, у одной пациентки отец армянин, мать русская, двое – татары, проживающие на территории Башкортостана, один – ингуш, двое детей усыновлены и их национальность неизвестна. Все пациенты проживают на территории РФ за исключением двух: один пациент проживает в Белоруссии, и один пациент проживает частично в Азербайджане и РФ.

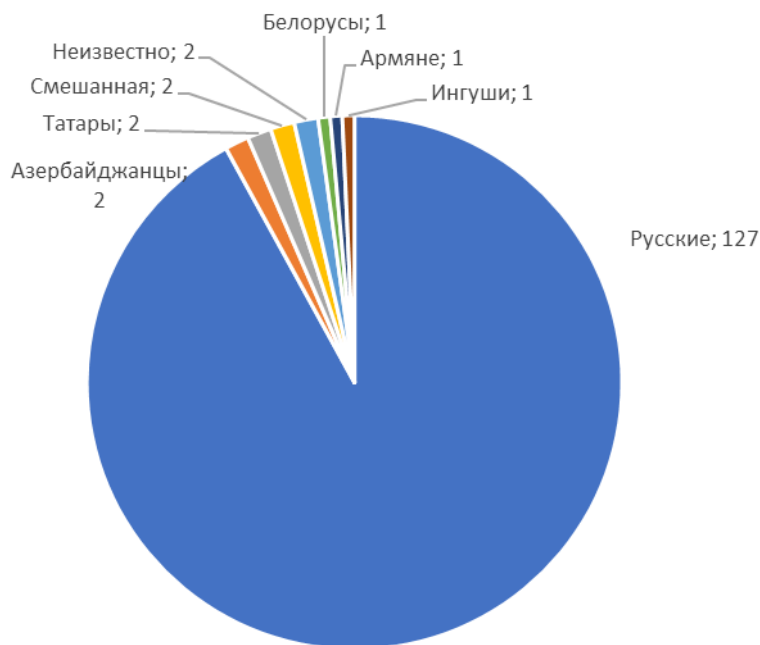


Рисунок 5. Национальный состав российской когорты пациентов с АПС 1 типа.

Одной из задач нашего исследования было изучить спектр клинических проявлений и клинические варианты течения АПС 1 типа

3.2. Спектр и частота клинических компонентов

В исследуемой нами когорте наблюдался широкий спектр проявлений АПС 1 типа. Всего выявлено 23 компонента, которые присутствовали у разных пациентов в разном сочетании и с разной частотой. Максимально у одного и того же пациента одновременно было установлено наличие 12 компонентов, минимально - только один компонент.

Диагностика

Медиана возраста постановки диагноза АПС 1 типа составила 8,0 лет (от 2 до 35 лет).

У 99 (71%) пациентов диагноз был установлен на основании клинической картины, то есть наличия минимум двух из трех основных компонентов заболевания.

У 39 (29%) пациентов на момент диагностики АПС 1 типа был только один компонент из основной триады, а диагноз был установлен на основании результатов анализа гена *AIRE* (наличие одной или двух мутации) при наличии одного основного компонента. У 23 пациентов был только ГПТ, у 11 пациентов только ХКСК и у 5 только ХНН из основной классической триады

Таблица 5. Пациенты, у которых на момент диагностики АПС 1 типа был только один компонент

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF- ω
ХКСК*	2	35	Алопеция (14)	p.R257*/p.R257*	Положит
ХКСК*	3	39	Алопеция (13)	p.R257*/p.R257*	Положит
ХКСК	0.8	18	Алопеция (13)	p.R257*/Не найдена	Положит
ХКСК	7	8	АИГ (5), Лихорадка с сыпью и артралгиями (5), ГЗЭ (7)	p.R257*/p.Q94*	Положит
ХКСК	1.5	4	Лихорадка с сыпью и артралгиями (3), Мальабсорбция (3)	p.R257*/p.R257*	Положит
ХКСК	0,3	4	Ангулярная аутоиммунная эритема (1,5)	p.R257*/p.R257*	Положит
ХКСК	0,1	3	Витилиго (2)	p.R257*/p.Leu323sefs*51	Положит

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
ХКСК	2	18	АИГ(2), ХНН(5), В12анемия (12), Алопеция (14), ГЗЭ	p.R257*/p.R257*	Положит
ХКСК	5	16	Алопеция(5), ХНН(10), блефарит (12)	p.W78R/ p.W78R	Положит
ХКСК	1	10†	СД(1), ГТ (2), АИГ(3)	p.R257*/p.R257*	Не исслед
ХКСК	4	24	Алопеция(11), ХНН(22)	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	3	12	мальабсорбция (3), Пигмент. Ретининт (3), ХНН (10), ГЗЭ	p.R257*/p.A58V	Положит
ГПТ	2,5	10	Нет	p.R257*/Не найдена	Положит
ГПТ	3,0	5	Нет	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	3	6	Нет	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	12	14	Нет	p.R257*/p.R257*	Положит

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
ГПТ	7	10	Мальабсорбция (7)	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	12,5	20	Гипоплазия эмали зубов	p.R257*/(p.R471C)#	Отриц
ГПТ	3	5	ХКСК (5)	p.C302Y/Не найдена	Положит
ГПТ	12	14	Нет	p.R257*/p.R257*	Не исследованы
ГПТ	16	26	ХКСК (25)	p.R257*/p.A58V	Положит
ГПТ	4	24†	Метаф.дисплазия (17), фиброма уха (11), мальабсорбция	p.R257*/p.A58V	Не исслед
ГПТ	15	28	Витилиго (10)	p.R257*/p.A58V	Не исслед
ГПТ	4	6	Мальабсорбция (4)	p.R8H/c.879+1G>A	Не исслед
ГПТ	10	25	Алопеция(13), ХКСК (20)	p.R139*/p.R139*	Положит
ГПТ	8	29†	Птоз (1), ПигРетинит(1), витилиго (14), ПИЯ (14),) СД(1), ХНН(18)	p.R257*/p.R257*	Не исслед

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
ГПТ	3	7	нет	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	6	23	ПигРетинит(7), СД (15), ХНН (16), ГЗЭ, витилиго (20)	p.R257*/p.R257*	Не исслед
ГПТ	11	13	СД (10)	p.T16M/p.K83E	Положит
ГПТ	8	26	ХНН(14) задержка роста, ПИЯ (25)	p.R257*/c.967-979del13bp	Положит
ГПТ	1	11	мальабсорбция(4) , птоз (11), ГЗЭ	p.R257*/p.R257*	Положит
ГПТ	3,0	11	нет	p.R257*/p.T16M	Положит
ГПТ	3,5	15	нет	p.R257*/p.R257*	Не исслед
ГПТ	6	30	ХНН(17)	p.R257*/не найдена	Положит
ХНН	12	15	Глухота (3), В12анемия (5), Витилиго (9), ГЗЭ, птоз, НТГ (15)	p.Leu323sefs*51/p.P326L	Положит
ХНН	5	8	Нет	p.R257*/p.R257*	Положит
ХНН	9,5	11	Нет	p.R257*/p.R257*	Не исслед

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
ХНН	8	14	Витилиго (10), ГЗЭ	p.R257*/p.R257*	Положит
ХНН	3,5	14	Алопеция(5) ХКСК(6)	c.1497del/c.1497del	Положит

У 35 из 39 пациентов были выявлены мутации в гене *AIRE* в обоих аллелях. У 4 пациентов с одним основным компонентом была найдена только одна мутация в гене *AIRE*, однако каждый из них все же был включен в группу АПС 1 типа по разным причинам. У одной пациентки в семейном анамнезе были свидетельства болезни (ХКСК, ГПТ, ХНН) у двух родных сестер, погибших ранее. У другой пациентки была выявлена мутация в домене PHD1 (p.C302Y), для которой был описан доминантно-негативный эффект [103]. У двух пациентов основной компонент сочетался с дополнительным, и была выявлена частая мутация p.R257* в гетерозиготном состоянии, в связи с чем мы установили им диагноз АПС 1 типа. Такое решение также было принято с целью продолжить наблюдение в рамках данного синдрома. В дальнейшем у троих из четырех пациентов был выявлен положительный индекс нейтрализующих аутоантител к омега-интерферону, что позволило подтвердить диагноз АПС-1 (Рисунок 6).



Рисунок 6. Алгоритм включения пациентов в когорту для исследования

Сопутствующая патология

У одной девочки установлен синдром Шерешевского-Тернера (СШТ, 45XO (17 метафаз)/46r(X) (p11; q12 частичная inv9), который проявлялся низкорослостью, врожденным пороком сердца – бicuspidальный аортальный клапан, подковообразной почкой с полным удвоением правой почки. В Итальянском исследовании было описано два случая АПС 1 типа у девочек с СШТ [Betterle, 1998].

Один ребенок родился с шестипалостью, других пороков развития или признаков синдромальной патологии не было, кариотип был нормальным женским 46XX.

У одного пациента в возрасте трех лет было обнаружено образование на наружной ушной раковине - фиброма, которая в дальнейшем за период наблюдения не изменялась в размерах.

У одного пациента в три года отмечено резкое снижение слуха после перенесенной вирусной инфекции (ототоксические препараты не применялись), что может быть как сопутствующей патологией, так и проявлением основного заболевания АПС 1 типа.

3.3. Три основных клинических компонента

Чаще других встречались три «основных» компонента.

Таблица 6. Частота и возраст манифестации компонентов

Компонент	Частота % (N)	Жен/Муж	Возраст манифестации годы (медиана, мин, макс)
Гипопаратиреоз	77 (107)	70/37	5,9 [0,8 – 19]
ХКСК	74 (102)	57/45	3,0 [0.1 – 27,0]
ХНН	65 (90)	45/45	9,0 [2,4 – 27,1]
Гипоплазия эмали зубов*	32 (44)	24/20	15,6 [7-29,0]

Компонент	Частота % (N)	Жен/Муж	Возраст манифестации годы (медиана, мин, макс)
Алопеция	30 (42)	19/23	10,0 [4,3 – 23,0]
Хроническая диарея/обстипация	28 (39)	24/15	5,0 [0,7 – 40,0]
Сахарный диабет	13 (18)	9/9	14,6 [1,7 – 28,1]
Аутоиммунный гепатит	13 (18)	12/6	4,2 [1,5 – 14,5]
Преждевременное истощение яичников**	48** (18)	18/0	16,1 [15,3 – 44,4]
Пернициозная анемия	11 (15)	7/8	12 [5,0-28,0]
Гипотиреоз	11 (15)	11/4	9,4 [1,5 – 16,5]
Витилиго/седые волосы	10 (14)	6/8	10,5 [2,3-19,8]
Птоз	9 (12)	6/6	6,9 [0-13,0]
Кольцевидная (полиморфная) эритема и/или лихорадка и/или артрит	7 (9)	4/5	1,8 [0,6 – 6,0]
Хронический блефарит/сухой кератит	7 (9)	6/3	13,4 [3,5 – 40,0]
Пигментный ретинит	4 (5)	3/2	3,0 [0,2- 25,2]
Метафизарная дисплазия	4 (5)	3/2	10,5 [4,1 – 17,2]
Аспления	3 (3)	3/0	22,0 [16,3 – 44,0]
Тубулоинтерстициальный нефрит	2 (3)	2/1	9,0 [5,2 – 13,5]
Парциальная красноклеточная аплазия	1 (1)	1/0	21,0
Мозжечковая атаксия	1 (1)	0/1	20,8
Тиреотропинома	1 (1)	0/1	11,1

*пациенты старше 7 лет; **женщины старше 15 лет

Хронический кожно-слизистый кандидоз (ХКСК)

ХКСК наблюдался у 74% пациентов (102/138, 57 девочек, 45 мальчиков). Средний возраст манифестации первых симптомов кандидоза был 4,8 лет (от 1 месяца до 21,1 года). У 40 пациентов ХКСК был диагностирован в возрасте до двух лет. У 59 пациентов (52%) ХКСК был первым компонентом заболевания, однако во многих случаях это было установлено ретроспективно после манифестации других компонентов и диагностики синдрома.

У одиннадцати (8%, 11/138) пациентов на момент последнего обследования ХКСК был единственным из трех основных компонентов [Таблица 7]. Среди них двое родных братьев, у которых признаки кандидоза были обнаружены в 2 и 3 года, соответственно, позже в 12-13 лет появились признаки очаговой алопеции, но на момент последнего обследования в 35 и 38 лет никаких других компонентов не было выявлено. У братьев была обнаружена частая мутация R257* в гене *AIRE* в гомозиготном состоянии, положительный индекс нейтрализующих аутоантител к интерферону омега и интерферону альфа, что не оставляет сомнений в диагнозе АПС 1 типа.

Проявления ХКСК отличались по распространенности, частоте рецидивов и эффективности противогрибковой терапии.

Симптомы кандидоза включали в себя поражение ногтей (онихомикоз) с вовлечением от одного ногтя до поражения всех ногтей на руках и реже – на ногах, поражение слизистой рта (налеты на боковых поверхностях, на языке), поражение пищевода (грибковый эзофагит), рецидивирующий ангулярный хейлит [Рисунок 7]. Поражение кожи наблюдалось только у пяти пациентов.

В качестве основной противогрибковой терапии применялись препараты из группы триазолов (флуконазол, интраконазол) в дозах от 50 до 150 мг/сутки курсами от 7 дней до длительного постоянного ежедневного приема 150 мг в сутки в редких случаях. При эффективности терапии, которая оценивалась по степени исчезновения признаков кандидоза, применялся поддерживающий курс 150 мг

флуконазола в неделю в течение восьми недель. Также применялись противогрибковые препараты с разными механизмами действия для местного лечения. Для лечения ногтей и кожи применялись противогрибковые кремы и лаки из группы производных аллиламинов (экзодерил) и аморолфин (лоцерил). Для лечения кандидоза полости рта применялось местное лечение препаратами из группы полиеновых антибиотиков (нистатин в таблетках, для рассасывания во рту) с частичным эффектом. Для лечения вагинального кандидоза и хейлитов применялись местные средства (крем, мазь) и вагинальные свечи с препаратом из группы имидазольных производных (клотримазол). Ни одного случая токсического гепатита у наших пациентов мы не зафиксировали, однако у некоторых пациентов отмечалось транзиторное повышение печеночных трансаминаз. Тем не менее, противогрибковые препараты также и в аналогичных дозах применялись у пациентов с аутоиммунным гепатитом, что не приводило к ухудшению функции печени.

Тяжесть и распространённость симптомов кандидоза у одних и тех же пациентов менялась в течение жизни. Например, у пациентов с распространенным поражением ногтей и слизистых, которая сохранялась на протяжении нескольких лет, наблюдались длительные ремиссии сроком до 10 лет и более. Это отражает особенности аутоиммунных процессов при АПС 1 типа, когда часто наблюдается волнообразное течение всех процессов. У ряда пациентов в течение многих лет отмечалось только поражение ногтей без поражения слизистых, однако затем присоединялись признаки кандидоза слизистых. Во всех случаях продолжительной ремиссии при длительном наблюдении более 10 лет возникали рецидивы кандидоза.

У 12 пациентов (12/98) был выявлен грибковый эзофагит. У пяти пациентов (23-36 лет) были клинические проявления дисфагии на фоне эзофагита, у двоих пациентов (23 и 36 лет) была диагностирована стриктура пищевода и проведена баллонная дилатация стриктуры пищевода в связи с признаками нарушения глотания, приведшими к потере веса (см подробнее в разделе «Патология ЖКТ»).

В одном случае наблюдалось образование хронической рецидивирующей язвы на поверхности языка [Рисунок 8], но ни одного случая карциномы слизистой оболочки, которые описаны у пациентов с АПС 1 типа в других исследованиях, за время нашего наблюдения выявлено не было. Возможно, это связано с относительно молодым средним возрастом в нашей группе.



А. Онихомикоз.



Б. Онихомикоз.



В. Грибковый эзофагит.



Г. Хейлит ангулярный

Рисунок 7. Проявления ХКСК у пациентов с АПС 1 типа.



А. Кандидоз языка.



Б. Глоссит (в сочетании с тяжелым ХКСК).

Рисунок 8. Кандидоз языка и глоссит у пациентов с АПС 1 типа.

Гипопаратиреоз (ГПТ)

ГПТ был выявлен у 78% пациентов (107/138, 70 девочек и 37 мальчиков). Средний возраст манифестации составил 5,9 лет (от 0,8 до 19 лет). У 34 пациентов (25%) ГПТ был первым компонентом заболевания.

У 23 пациентов на момент диагностики АПС 1 типа ГПТ был единственным из основной триады компонентом. У восьми пациентов на момент последнего обследования ГПТ был единственным из трех основных компонентов. Возраст манифестации у этих восьми пациентов был от 2 до 12 лет, а возраст последнего обследования – от 4 до 20 лет. У одного из них были также симптомы мальабсорбции, и у одного пациента отмечалась гипоплазия зубной эмали. У остальных шести не было проявлений ни одного из других компонентов АПС 1 типа (Таблица 7).

Для лечения ГПТ применялись препараты витамина Д и кальция. Если в анамнезе некоторые пациенты получали терапию негидроксилированными

препаратами витамина Д, то в процессе нашего наблюдения все они были переведены на терапию альфакальцидолом, в пяти случаях пациенты получали постоянно терапию кальцитриолом. Доза альфакальцидола для достижения нормального уровня кальция в крови варьировала от 0,5 мкг до 20 мкг в сутки. (медиана эффективной дозы альфакальцидола составила 2,5 мкг). Более того, у одного и того же пациента доза альфакальцидола (кальцитриола) могла значительно изменяться в течение периода наблюдения. Максимально высокая доза альфакальцидола (кальцитриола) в нашем исследовании составила 20 мкг, и была применена только у одной пациентки, при этом стабильной нормализации уровня кальция не наблюдалось, в связи с чем был впервые в РФ применен препарат 1-34 рекомбинантного паратгормона (терипаратид) для лечения гипопаратиреоза, что позволило достичь стабильной нормализации уровня кальция с последующей отменой препаратов альфакальцидола (см Клинический случай в разделе Семейные случаи).

В 57 случаях (57/107, 53%) пациентам был ошибочно установлен диагноз эпилепсия, и назначена противосудорожная терапия, несмотря на наличие у 16 (16/57) из них ХКСК до манифестации судорожного синдрома. В дальнейшем терапия антиконвульсантами была успешно отменена после нормализации уровня кальция у всех, кроме двух пациентов. У одного пациента, несмотря на стабильную и длительную нормализацию уровня кальция, адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами, повторно возникали приступы генерализованных судорог с потерей сознания. В результате обследования, которое включало в себя МРТ головного мозга, ЭЭГ в состоянии сна и бодрствования, был установлен диагноз фокальной симптоматической эпилепсии и назначена противоэпилептическая терапия (из группы вальпроатов) с положительным эффектом. У этого мальчика также были выявлены кальцификаты в головном мозге (синдром Фара). Однако, кальцификаты в головном мозге (синдром Фара) были выявлены у 37 пациентов с ГПТ (34%, 37/107) в нашем исследовании по данным МСКТ или МРТ, и ни у кого, кроме этого пациента, не

отмечалось судорожного синдрома на фоне нормального уровня кальция. У другой пациентки не было проявлений эпилепсии, однако на фоне стабильно нормального уровня кальция сохранялась судорожная активность по данным ЭЭГ во сне, в связи с чем было рекомендовано продолжить противосудорожную терапию и наблюдение в динамике с последующей возможной отменой.

Катаракта разной степени зрелости была выявлена у 22 пациентов с ГПТ (22/107, 21%), и ни у одного пациента без ГПТ. Во всех случаях катаракта имела двусторонний характер с разной степенью зрелости.

У большинства пациентов с гипопаратиреозом (67%, 73/138) по данным УЗИ почек выявлялись признаки «гиперэхогенных пирамид», что говорит о гиперкальциурии. У трех пациентов эпизоды длительной гиперкальцемии на фоне передозировки препаратов витамина Д привели к нефрокальцинозу и хронической болезни почек. В двух из трех случаев передозировка была вызвана препаратом тахистином. На фоне подбора адекватной терапии альфакальцидолом и строго контроля уровня кальция отмечалась нормализация уровня креатинина и СКФ, но в процессе наблюдения уровень креатинина периодически повышался, отражая нарушенную функцию почек, однако в двух из трех случаев уровень СКФ не снижался ниже 60%, то есть не развивалась хроническая почечная недостаточность. У одного пациента в результате нерегулярного контроля уровня кальция в течение 4-5 лет отмечались периодически эпизоды гиперкальцемии с повышением уровня креатинина до 130 мкмоль/л и повышением АД до 150/100 мм рт ст. В 21 год у пациента было отмечено постепенное в течение года повышение уровня креатинина с 120 мкмоль/л до 380 мкмоль/л, выявлен метаболический ацидоз, УЗИ-признаки кальцинирования обеих почек, снижения СКФ до 17 мл/мин, таким образом, возникли необратимые изменения и сформировалась ХБП (хроническая болезнь почек) 4 стадии, которая потребовала заместительной почечной терапии.

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН)

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) была выявлена у 90 пациентов (90/138, 65%), медиана возраста манифестации составила 9,0 лет (2,4 – 27,1).

У пяти пациентов ХНН проявилась первой из трех главных компонентов заболевания, а у двух пациентов 12 и 9 лет на момент диагностики не было никаких других проявлений АПС 1 типа, но у остальных уже манифестировали малые компоненты – аутоиммунный гепатит, пернициозная анемия.

В пятнадцати (17%, 15/89) случаях диагноз ХНН был установлен на доклинической стадии в ходе планового мониторингования на основании пробы с синактеном, когда пациент не предъявлял никаких характерных жалоб.

У трех детей младшего возраста (3, 4 и 5 лет) лабораторные и клинические проявления минералокортикоидного дефицита (тошнота, частые рвоты, дефицит веса, потребность в соленой пище и значительное превышение уровня ренина крови) предшествовали симптомам и лабораторным признакам глюкокортикоидного дефицита (нормальный уровень гликемии 3,5 – 5,5 ммоль/л, кортизола более 500 нмоль/л и АКТГ менее 40 пг/мл). Это говорит о том, что иногда дефицит минералокортикоидов у маленьких детей может предшествовать дефициту глюкокортикоидов.

Все пациенты, у которых был установлен диагноз ХНН, нуждались в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Для заместительной глюкокортикоидной терапии применялись препараты гидрокортизона (кортеф, кортизона-ацетат), преднизолон, в единичных случаях пациенты в прошлом до начала нашего наблюдения получали дексаметазон. Пациенты, вошедшие в группу наблюдения до 5 лет, в качестве заместительной терапии ХНН получали только гидрокортизон. У пациентов старше 18 лет чаще были эпизоды приема преднизолона, но только трое пациентов получали преднизолон постоянно в качестве заместительной терапии. В 73% (65/89) гидрокортизон применялся в трехкратном режиме приема. В 22% (24/89) случаев

режим приема заменялся на двукратный, что было связано с частыми пропусками дневного приема и желанием пациента сократить число приемов в сутки. Доза препаратов глюкокортикоидов менялась у каждого пациента в течение жизни много раз в зависимости от возраста, скорости роста, образа жизни, нагрузок и самочувствия. Медиана заместительной дозы ГК в пересчете на гидрокортизон на момент последнего обследования составила 14 мг/м(2)/сут 6 мг/м(2)/сут до 35 мг/м(2)/сут]. Необходимо отметить, что проанализировать достоверно среднюю потребность в глюкокортикоидах в данной группе пациентов очень трудно, так как дозы и режим приема слишком часто меняется. Максимальная доза гидрокортизона составила 60 мг в сутки ($35/(м^2)/сут$) у одного пациента 18 лет, который продолжал жаловаться на слабость и плохое самочувствие, при этом отсутствовали признаки передозировки и подавление АКТГ. Не исключено, что пациент вводил в заблуждение и не принимал гидрокортизон в указанной дозе.

Все пациенты получали терапию минералокортикоидами (кортинефф), у тринадцати пациентов старше 18 лет были эпизоды отмены минералокортикоидных препаратов с переходом на монотерапию гидрокортизоном. Доза препаратов у каждого пациента несколько раз менялась на протяжении периода наблюдения, подбор дозы проводился индивидуально на основании изменений уровня активности ренина плазмы или прямого ренина, уровня калия и АД, медиана дозы на момент последнего обследования составила 1,5 мкг в сутки (0,25 мкг/сут – 2,5 мкг/сут).

У 51 пациента (47%, 51/89) был минимум один адреналовый криз (острая декомпенсация НН) после установления ХНН и назначения заместительной терапии. Три пациента умерло в результате последствий адреналового криза.

Таблица 7 Характеристика пациентов с неполной клинической картиной (один основной компонент)

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие малые компоненты	AIRE мутации	INF-ω аутоантитела
ХКСК*	2	31	Алопеция (14)	p.R257*/p.R257*	+
ХКСК*	3	36	Алопеция (13)	p.R257*/p.R257*	+
ХКСК	0,8	18	Алопеция (14)	p.R257*/не найдено	+
ХКСК	7	8	Аутоиммунный гепатит (5), Лихорадка с сыпью и артралгиями (5), гипоплазия эмали зубов (7)	p.R257*/ p.Q94*	+
СМС	1,5	4	Лихорадка с сыпью и артралгиями (3), Мальабсорбция с диареей (3)	p.R257*/p.R257*	+
СМС	0,3	2.5	Ангулярная аутоиммунная эритема (1,5)	p.R257*/p.R257*	+
НР	8	12	Нет	p.R257*/p.R257*	+
НР	2,5	10	Нет	p.R257*/не найдено	+

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие малые компоненты	AIRE мутации	INF-ω аутоантитела
НР	2,0	5	Нет	p.R257*/p.R257*	+
НР	8	8	Нет	p.R257*/p.R257*	Не исследовано
НР	12	14	Нет	p.R257*/p.R257*	+
НР	7	10	Мальабсорбция (7)	p.R257*/p.R257*	+
НР	12,5	20	Гипоплазия эмали зубов	p.R257*/p.R471C	-
НР	3	4	Нет	p.C302(C,Y)/не найдено	+
AI	12	15	Глухота (3), Пернициозная анемия (5), Витилиго (9), Гипоплазия эмали зубов, птоз, НТГ (15)	p.Leu323sefs*51/ p.P326L	+
AI	5	8	Нет	Не исследовано	+

3.4. Другие компоненты

Сахарный диабет

Нарушения углеводного обмена были обнаружены у 18 пациентов (13 %, 9 мальчиков, 9 девочек). Медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена составила 14,6 лет [1,7-28,1 лет]. У тринадцати пациентов (13/18) был установлен диагноз СД, а у пяти (5/18) было выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) по результатам ОГТТ. Медиана временного интервала между развитием первого компонента АПС 1 типа и манифестацией СД составил 7,2 года (от 1,4 до 14 лет). Триада основных компонентов наблюдалась у шести (30%, 6/18) пациентов.

Медиана длительности заболевания СД на момент последнего наблюдения составила 3,0 года (1,2 -21,8).

У тринадцати пациентов на момент постановки диагноза СД были клинические проявления СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, глюкозурия, кетоз), и определялся высокий уровень глюкозы в плазме крови при спонтанном измерении (более 11,1 ммоль/л). Этим пациентам была назначена инсулинотерапия.

У пяти пациентов с НТГ на фоне диетотерапии сохранялся нормальный уровень гликированного гемоглобина (HbA1C 4,8% - 6,4%) без инсулинотерапии. У одного пациента компенсация сахарного диабета без инсулинотерапии наблюдалась в течение 5,5 лет (69 месяцев) (см. далее раздел «Клинический случай медленно-прогрессирующего течения СД при АПС 1 типа»).

Заместительную терапию ХНН препаратами глюкокортикоидов (гидрокортизон или преднизолон) на момент диагностики СД получали 77% (14/18) пациентов, медиана дозы глюкокортикоидов в пересчете на гидрокортизон составила 9,7 мг/м²/сут (6,6-15,5 мг/м²/сут).

Доза инсулина у пациентов с ХНН составила 0,95 Ед/кг/сут (0,9-1,3), тогда как у пациентов без ХНН - 0,6 Ед/кг/сут (0,5-0,7) (p=0.097).

У двух пациентов диагноз АПС 1 типа был установлен уже после манифестации СД. У одной пациентки СД манифестировал в 1,5 года, но, несмотря на то, что с первых месяцев жизни у ребенка были признаки рецидивирующего кандидоза слизистых и ногтей, диагноз АПС-1 был установлен только в 3 года после манифестации аутоиммунного гепатита и проведения генетического исследования гена *AIRE*. Одному из пациентов диагноз был установлен после манифестации СД в 10 лет, когда была также впервые выявлена гипокальциемия и установлен ГПТ. Однако, мальчик с 5 лет наблюдался в связи с судорожным синдромом, который расценивался как эпилепсия, и получал противосудорожную терапию без стойкого эффекта, что с высокой вероятностью свидетельствует о том, что ГПТ манифестировал в 5 лет.

У четырнадцати из восемнадцати (14/18) пациентов были исследованы антитела к GAD, IA2, ZnT8. У всех обследованных пациентов был выявлен высокий титр антител хотя бы к одному из антигенов. Положительный титр антител к IA2 и ZnT8 был выявлен у 29% пациентов (4/14), оба вида антител были выявлены у одних и тех же пациентов. Медиана длительности заболевания у пациентов, которые имели нормальный титр антител к IA2 и ZnT8, была выше (5,5 лет), чем у пациентов с положительным титром антител (1,5 лет), но различия статистически не были достоверными ($p=0.28$). Титр антител к GAD был положительным в 71%(10/14). Титр антител к ICA и IAA у всех обследованных, кроме одной пациентки с НТГ, был низким (Таблица 10).

У троих пациентов была выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия (16%, 3/18), у этих же троих – диабетическая полинейропатия (16%, 3/18). Время от момента дебюта СД до диагностики осложнения составило более 15 лет (15,15 и 20 лет). Четыре пациента с СД умерли за период наблюдения в возрасте 12, 14, 29, 33 лет. Одна пациентка умерла в результате острого состояния, которое сопровождалось одновременно и кетоацидозом, и признаками адреналового криза в результате недостаточно адекватной терапии и плохого

самоконтроля. У остальных троих причина смерти не была связана с осложнениями СД.

Клинический случай медленно-прогрессирующего течения СД при АПС 1 типа

Пациент от неродственного брака наблюдался в Институте детской эндокринологии ЭНЦ с 11 лет, когда был выявлен гипопаратиреоз. В 12 лет появились признаки слабости, потемнение кожных покровов, диагностирована ХНН, что позволило на основании клинических критериев установить диагноз АПС 1 типа. В гене *AIRE* были обнаружены компаундные гетерозиготные мутации p.T16M и c.821delG.

СД установлен при плановом обследовании в 16 лет на основании повышения глюкозы в плазме крови до 14,4 ммоль/л на 120 мин при проведении ОГТТ, повышенного уровня гликированного гемоглобина HbA1C до 6,4%. Уровень секреции инсулина и С-пептида сохранялись в пределах нормальных значений - максимальные стимулированные концентрации на ОГТТ составили соответственно 29,3 мкЕд/л и 5,2 нг/мл. Уровень антител к бета-клеткам поджелудочной железы и инсулину не был повышен (ICA, IAA), а уровень антител к GAD был повышен незначительно (1,01 Ед/мл при норме <1 Ед/мл), титр аутоантител к тирозинфосфокиназе и цинковому транспортеру 8 (IA2 и Zn8) на тот момент не исследовались. При проведении суточного мониторинга гликемии системой постоянного контроля гликемии (CGMS) на фоне обычного питания максимальное повышение гликемии составило 10,5 ммоль/л. Доза глюкокортикоидов (гидрокортизона) соответствовала заместительной и составляла 9,5 мг/м²/сут, что не должно было привести к нарушениям углеводного обмена. Пациенту была назначена терапия инсулином длительного действия - детемир в дозе 4 Ед/сут, что привело к нормализации показателей гликемии. В домашних условиях инсулинотерапия самостоятельно была отменена, но пациент соблюдал при этом низкоуглеводную диету, соответствующую 5-7 ХЕ в сутки.

Через 12 месяцев после диагностики СД уровень гликированного гемоглобина составил 5,8%. При проведении стандартного ОГТТ уровень гликемии повысился до 14,6 ммоль/л на 120 мин, но при этом определялась нормальная секреция инсулина. Во время суточного мониторингирования гликемии системой постоянного контроля гликемии CGMS максимальное повышение уровня глюкозы крови составило 9,7 ммоль/л. Также выявлен повышенный титр аутоантител к GAD (1,12 Ед/л при норме 0-1) и слабоположительный титр аутоантител к IA2 (19 Ед/л при норме 0 -15). Аутоантитела к ZnT8 в тот момент не исследовались.

Через 24 месяца после выявления СД на фоне низкоуглеводной диеты (6-8 ХЕ в сутки) при отсутствии инсулинотерапии уровень гликированного гемоглобина составил 5,8%. Масса тела пациента на низкоуглеводной диете оставалась стабильной (ИМТ= 19,24 кг/м²). По данным ОГТТ по сравнению с предыдущим тестом отмечалась тенденция к снижению базальных и стимулированных значений ИРИ и С-пептида, которые, тем не менее, оставались в пределах нормальных значений (Таблица 8). Антитела к GAD, IA2, ICA, IAA определялись в низких титрах, а уровень аутоантител к ZnT8 был высоким (27 МЕ/мл).

Через 5,7 лет (68 мес.) от момента диагностики СД отмечалось повышение уровня HbA1C до 6,6%, а постпрандиальная гликемия по данным CGMS достигала 15 ммоль/л, в связи с чем была назначена инсулинотерапия малыми дозами инсулина аспартата (1-2Т Ед) только на приемы высокоуглеводной пищи. Однако через неделю пациент самостоятельно отменил инсулинотерапию, в течение следующего года не отмечалось повышение постпрандиальной гликемии выше 11, гликированный гемоглобин 6,1%, не было повышения ацетона в моче.

Однако, при плановом обследовании была выявлена глюкозурия и повышение креатинина в крови до 150 мкмоль/л. Одновременно были отмечены эпизоды повышения кальция в крови, контроль кальция проводился недостаточно регулярно 1 раз в 2-4 месяца. В течение года сохранялась глюкозурия при

нормогликемии, отмечалось резкое повышение креатинина крови до 380 мкмоль/л и появление метаболического ацидоза. При УЗИ почек были выявлены признаки нефрокальциноза обеих почек, что и являлось причиной хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности. Таким образом, хроническая болезнь почек в данном случае является последствием гиперкальциемии и нефрокальциноза, но не является осложнением сахарного диабета. Других осложнений сахарного диабета за период наблюдения выявлено не было.

Таблица 8. Оральный глюкозотолерантный тест* пациента с медленно-прогрессирующим течением СД

Показатели	0 мин		30 мин		60 мин		90 мин		120 мин	
Период с момента диагностики СД (мес)	0	68	0	68	0	68	0	68	0	68
С-пептид, нг/мл	2,41	1,3	3,5	1,1	4,4	1,9	6,3	2,3	8,2	4,7
Инсулин, мкЕ/мл	7,44	3,0	14,5	-	18,7	8,0	30,0		35,0	15,6
Глюкоза, ммоль/л	5,9	4,7	8,1	6,8	15,1	11,7	16	14	14,6	16,5

*Оральный глюкозотолерантный тест с использованием 75 г моногидрата глюкозы с определением уровней глюкозы в венозной крови, инсулина и С-пептида

Клинический случай НТГ у пациента с АПС 1 типа.

У мальчика с трех лет отмечалось резкое снижение слуха после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания (ОРВИ), и была установлена нейросенсорная тугоухость. В пять лет была выявлена В12-дефицитная (пернициозная) анемия, а также появились симптомы энтеропатии – частые диарея и запоры. В девять лет появились очаги витилиго на лице. В

одиннадцать лет была установлена первичная ХНН. Возраст манифестации после трех лет, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями - пернициозной анемией и витилиго, говорили о высокой вероятности аутоиммунной ХНН в составе АПС. В гене *AIRE* выявлены две мутации: p.R257* и p.P326L. Был выявлен высокий уровень антител к интерферону-омега и интерферону альфа2. Мальчику была назначена заместительная терапия кортефом, кортинеффом, витамином В12, и были рекомендованы регулярные обследования, которые включали в себя систематический контроль глюкозы и гликированного гемоглобина. В возрасте 13 лет был выявлен повышенный уровень гликированного гемоглобина (6.1%), и проведен оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), в результате которого через 2 часа отмечалось повышение гликемии до 8.4 ммоль/л (Таблица 9). Были выявлены высокие титры аутоантител к IA2 (400 Ед/мл) и к ZnT8 (500 Ед/мл), но низкий титр антител к GAD, IAA. Пациент на момент обследования имел ожирение (SDS имт +2,25), в связи с чем была рекомендована низкоуглеводная и низкокалорийная диета. На фоне низкоуглеводной и низкокалорийной диеты (до 6 ХЕ в сутки) через 8 месяцев отмечалось значительное снижение массы тела (SDS имт = + 1,72). В течение пяти лет сохранялась нарушенная толерантность к углеводам при нормальном ИМТ, нормальный уровень секреции инсулина, но по сравнению с предыдущим ОГТТ отмечалось снижение базальных и стимулированных уровней ИРИ и С-пептида (Таблица 9).

Таблица 9. Оральный глюкозотолерантный тест у пациента с НТГ

Показатели	0 мин		30 мин		60 мин		90 мин		120 мин	
Период с момента диагностики СД (мес)	0	60	0	60	0	60	0	60	0	60
С-пептид, нг/мл	1,8	1,1	3,1	1,8	4,4	2,9	5,1	2,0	6,2	3,8
Инсулин, мкЕ/мл	9,91	3,0	28,0	5,6	44,3	14,0	54,4	9,6	64,1	14,64
Глюкоза, ммоль/л	3,9	4,4	5,5	4,6	6,7	6,0	8,0	7,9	8,4	8,63

Учитывая аутоиммунную природу синдрома АПС 1 типа, высокий уровень аутоантител к IA2 и ZnT8, постепенное снижение инсулиновой секреции, мы предполагаем, что у пациента наблюдается дебют аутоиммунного СД, который имеет медленно-прогрессирующее латентное течение.

Таблица 10. Характеристика пациентов с АПС 1 типа и нарушениями углеводного обмена

Возраст последнего обследования (лет)	Компоненты (возраст манифестации, годы)	Возраст диагностики СД/НТГ (годы)	ИТ	НbA1C	Осложнения СД	Аутоантитела
28	ГПТ(6), ХНН(7), ХКСК(5), СД(13), АИГ (6), В12-анемия(20), ГТ(11), птоз, мальабсорбция(6)	13	+	9.0	НДРП	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-
13	ГПТ(5), ГТ(9), ХНН(10),СД(8),витилиго, , мальабсорбция	8	+	9.2	Нет	GAD+ IA2+ICA- IAA- ZnT8+
13*	ХНН (5), ХКСК (1), М, АГ (3), ГТ (5)	1.5	+	НД	Нет	НД
14	СД(10), ГПТ (11)	10	+	7,8	Нет	GAD+IA2- ICA- IAA- ZnT8-

Возраст последнего обследования (лет)	Компоненты (возраст манифестации, годы)	Возраст диагностики СД/НТГ (годы)	ИТ	НbA1C	Осложнения СД	Аутоантитела
29	ГПТ (1+), ХКСК (1), АГ(15), ПА (1+), А (15)	9	+	7,7	НДРП, ППНП	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-
11	ГПТ(4), ХНН(5), ХКСК(3), СД(2))	2,8	+	8.0	Нет	GAD+ IA2+ ICA- IAA- ZnT8+
14*	ХКСК, Алопеция(6), мальабсорбция (7), МетафДисплазия(11), ГПТ(11), СД(11), В12-анемия(10), ТИН (14)	12	+	-	Нет	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-
29*	ГПТ (1), ХНН (14), В (13), ПР, ПТ (14), ГГ (14)	14	+	9.6	НДРП, ППНП	НД

Возраст последнего обследования (лет)	Компоненты (возраст манифестации, годы)	Возраст диагностики СД/НТГ (годы)	ИТ	НbA1C	Осложнения СД	Аутоантитела
21	ГПТ(15), ХНН(15), ХКСК(15), М, А(15)	21	+	7	Нет	GAD- IA2- ICA- IAA- ZnT8-
28	ХКСК(1), ГПТ (11), М (4), В (19), СД (27)	27	+	нд	Нет	НД
20	ХНН(6), ХКСК(0.3), АИГ(4), птоз, СД (19)	19	+	7,9	ППНП	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-
21	ГПТ(11), ХНН(13), СД(16), витилиго (17) ХПН (21)	15	-	5.4	Нет	GAD+ IA2+ ICA- IAA- ZnT8+

Возраст последнего обследования (лет)	Компоненты (возраст манифестации, годы)	Возраст диагностики СД/НТГ (годы)	ИТ	НbA1C	Осложнения СД	Аутоантитела
15	ХНН (12), ПА (5), В(9), М (5), ГЗ (12)	13	-	5.1	Нет	GAD- IA2+,ICA- ,IAA- ZnT8+
33*	ГПТ (6), ХКСК (11), ХНН (11)	20	+	5.3	Нет	НД.
23	ГПТ(6), ПР(7), СД (15), ХНН (16), ГЗЭ, витилиго (20)	15	+	7,2	Нет	GAD- IA2- ICA- IAA- ZnT8-
12	ГПТ(3), ХНН(5), ХКСК(5), мальабсорбция (5), Алопеция(8)	11	-		Нет	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-

Возраст последнего обследования (лет)	Компоненты (возраст манифестации, годы)	Возраст диагностики СД/НТГ (годы)	ИТ	НbA1C	Осложнения СД	Аутоантитела
11	ХКСК (1), ГЗЭ, алопеция (9), ХНН (10), НТГ (10)	10	Нет	6,4	Нет	GAD+ IA2- ICA- IAA- ZnT8-
28	ХКСК(0), ГПТ(5), ХНН(5), АИГ (5), мальабсорбция(14), аспления(18) ГЗЭ, Сухой кертит (16), Птоз витилиго(15), ПИЯ(16), ГТ, НТГ (27)	27	Нет	6,3	Нет	GAD+ IA2- ICA+ IAA+ ZnT8-

ХНН – хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, ГПТ - гипопаратиреоз, ХКСК – хронический кожно-слизистый кандидоз, АГ – аутоиммунный гепатит, ГГ - гипогонадизм, ГТ - гипотиреоз, М – мальабсорбция, ГЗ– гипоплазия зубной эмали, В – витилиго, ПА – пернициозная анемия, А – алопеция, МД – метафизарная дисплазия, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ПР – пигментный ретинит, ПТ- птоз, нд - нет данных

«+»- высокий титр антител

«-»- низкий титр антител

НД - исследование не проводилось

Преждевременное истощение яичников (ПИЯ)

49 девушек достигли возраста 15 лет и старше на момент последнего обследования. У 26 % (13/49) за период наблюдения развилось преждевременное истощение яичников, при этом 10 из 13 девочек самостоятельно вступили в физиологический спонтанный пубертат. У одной женщины истощение яичников наступило только в возрасте 44 лет, тогда как в 34 года у нее была самостоятельная беременность и роды, закончившиеся рождением здорового ребенка. У трех девушек была первичная аменорея, первичный гипогонадизм был установлен у них на стадии полового развития 1 по шкале Таннера, а пубертат был инициирован заместительной гормональной терапией.

Мы проанализировали результаты исследования аутоантител к SCC, которые являются по данным других исследований маркером аутоиммунного поражения яичника, в нашей когорте пациентов с АПС 1 типа с ПИЯ и с нормальной гонадной функцией, (см Главу 5).

Патология щитовидной железы

Признаки хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) с гипотиреозом/гипертиреозом были выявлены у 15 пациентов (11%, 15/138, 11 девочек и 4 мальчика). Медиана возраста выявления ХАИТ составила 9,4 лет [1,5 – 16,5].

Гипертиреоз наблюдался только у одной пациентки, у которой на фоне диффузных изменения в щитовидной железе в 17 лет манифестировал тиреотоксикоз (ТТГ $<0,01$ мЕд/л, св. Т4 34,9 пмоль/л (9,0-20,0), св. Т3 11,0 пмоль/л (2,5-5,5)), при этом титр аутоантител к рецептору ТТГ был низким, а уровень аутоантител к ТПО высоким. Девушка получала тиреостатическую терапию (пропилтиоурацил, стартовая доза 300 мг в сутки с быстрым положительным эффектом и переходом в медикаментозный гипотиреоз в течение 2 месяцев. Тиреостатическая терапия продолжалась 8 месяцев, после чего была отменена. После отмены тиреостатической терапии также были отменены препараты

левотироксина, при этом сохранялся нормальный уровень гормонов щитовидной железы. При дальнейшем наблюдении в течение 12 лет (последнее обследование в 29 лет) сохранялись нормальные значения ТТГ, свТ4 и свТ3 без терапии.

Ни одного случая болезни Грейвса (диффузного токсического зоба), узловых образований в щитовидной железе в нашей когорте больных выявлено не было.

Алопеция

Гнездная (очаговая) алопеция отмечалась у 42 пациентов (30%, 26 женщин и 16 мужчин). Медиана возраста первых проявлений алопеции был 10,5 лет (4,3 – 23,0 лет). По распространенности поражения выпадение волос значительно варьировало от длительно существующего одного очага на голове или частичного выпадения бровей и ресниц (легкая форма очаговой алопеции) до тяжелых форм - тотального выпадения волос на голове (тотальная алопеция), или с выпадением бровей и ресниц, волос на лобке и теле (универсальная алопеция). В большинстве случаев (76%, 31/42) процесс выпадения волос начинался с одного или двух очагов на голове, но потом в течение периода от 2 месяцев до двух лет прогрессировал в тяжелую форму - тотальную или универсальную алопецию [Рисунок 9]. У десяти пациентов в течение всего периода наблюдения (медиана 8,6 лет, мин 2 года, макс 15 лет) наблюдалось только несколько очагов алопеции на голове, или парциальное выпадение бровей и/или ресниц без существенной прогрессии, что можно расценивать как легкую форму алопеции. Течение алопеции в большинстве случаев имело волнообразный характер с периодами спонтанного восстановления роста волос и периодами усиления выпадения волос и расширения зоны поражения [Рисунок 10]. Мы наблюдали значительное спонтанное восстановление роста волос на голове, бровей и ресниц у шести пациентов с универсальной формой алопеции [Рисунок 11], а также полное восстановление роста волос у двух пациентов с легкой формой и несколькими очагами алопеции на голове. У одной пациентки с универсальной алопецией наблюдалось восстановление роста волос на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу парциальной аутоиммунной

красноклеточной аплазии. Но волосы при этом оставались тонкими и редкими, несмотря на восстановленный рост волос, девочка предпочитала носить парик.

У всех пациентов обоего пола выпадение волос являлась одной из самых или даже самой важной для них проблемой. Выпадение волос, хотя и не приносит физических страданий, а является лишь косметической проблемой, беспокоит зачастую гораздо больше, чем необходимость постоянной заместительной терапии. В нашей группе все пациенты с алопецией носят постоянно в людных местах, в том числе в больнице, головной убор (кепки, панамы чаще носят мальчики) или парики (чаще девочки).

Пациенты получали разнообразную местную терапию алопеции (раздражающие местные средства, разные методы физиотерапии), эффект которой невозможно было оценить в виду отсутствия единого протокола и вероятности спонтанного восстановления роста волос. Системной терапии иммуносупрессивными препаратами с целью лечения алопеции ни один из пациентов не получал.



Рисунок 9. Прогрессия алопеция у пациента с АПС1 типа



Рисунок 10. Алопеция у пациента с АПС-1 на разных стадиях проявлений



Рисунок 11. Частичное восстановление роста волос у пациента с тотальной алопецией и АПС-1 (проводилось местное лечение)

Витилиго

Витилиго было выявлено у 10% (14/138) пациентов. Медиана возраста появления первых депигментированных пятен составила 10,5 лет [2 – 20]. Степень распространенности очагов депигментации была разной от единичных пятен до распространенного витилиго с вовлечением кожи лица. В процессе наблюдения у всех пациентов отмечалось увеличение площади поверхности депигментации кожи, появление новых пятен, но тотальной депигментации кожи не было ни у одного пациента.

У трех пациентов с витилиго (очагами депигментацией кожи) также отмечалась депигментация и поседение волос и ресниц в детском возрасте (в 10, 11 и 13 лет, соответственно) [Рисунок 12].



А



Б



В



Г

Рисунок 12. Витилиго и депигментация волос у пациентов с АПС 1 типа.

Витилиго на теле (А) и на лице (Б), депигментация волос (В, Г) и ресниц (Г).

Гипоплазия зубной эмали

У 34% (44/128) пациентов с постоянным прикусом (детей старше 7 лет и взрослых) отмечались признаки гипоплазии эмали разной степени выраженности. Были выявлены дефекты твердых тканей зубов в виде в горизонтальной убыли эмали в области экватора или системной гипоплазии с множественными пятнами коричневого цвета, в ряде случаев – с поражением всей поверхности зуба [Рисунок 13]. Появления признаков гипоплазии эмали было отмечено уже в первые годы после прорезывания, в дальнейшем с возрастом процесс прогрессировал и во многих случаях приводит к разрушению зуба.

У детей с временным прикусом (до 7 лет) признаков дефектов эмали не отмечалось, но у 85% из них наблюдались признаки множественного кариеса.

По данным нашего предыдущего исследования признаки гипоплазии зубной эмали были выявлены всего лишь у 4 из 28 пациентов с классическим течением АПС

1 типа. Однако, осмотр специалиста стоматолога на тот момент не был включен в протокол, то есть зачастую оценка проводилась врачом-эндокринологом. Дальнейшее наблюдение за пациентами в течение длительного периода доказало, что патология зубов долго оставалась нераспознанной у этих пациентов, и частота гипоплазии эмали оказалась значительно выше.



Рисунок 13. Гипоплазия зубной эмали у пациентов с АПС 1 типа

Патология желудочно-кишечного тракта

Несколько частых компонентов АПС 1 типа связаны с аутоиммунным поражением органов желудочно-кишечного тракта – хроническая аутоиммунная энтеропатия с синдромом мальабсорбции, хронический гепатит, атрофический гастрит и пернициозная анемия, грибковое поражение слизистой ротовой полости и пищевода.

Мальабсорбция (аутоиммунная энтеропатия), хроническая диарея или запоры, была установлена у 36 из 138 пациентов (26%). Медиана возраста диагностики энтеропатии составила 5 лет (от 0,5 до 40 лет). У всех пациентов с признаками энтеропатии проводилась эзофагогастродуоденоскопия с биопсией тонкой кишки хотя бы один раз за период наблюдения. Ни у одного из них по данным морфологического исследования биопсийного материала тонкой кишки не были выявлены признаки целиакии (0/37). У всех пациентов были обнаружены признаки атрофии слизистой тонкой кишки, однако у всех пациентов биопсия проводилась через минимум через 2 года, максимум через 10 лет от манифестации первых симптомов энтеропатии (нарушений стула). Повторные исследования панкреатической амилазы в кале у 26 пациентов с симптомами мальабсорбции выявили дефицит амилазы у 12 (12/26) больных.

Тяжесть проявлений нарушения всасывания варьировала от легкой (периодически жидкий стул или запоры без изменения общего самочувствия) до тяжелой, которая приводила к электролитным нарушениям (гипокалиемия, гипокальциемия), неэффективности пероральной заместительной терапии, и требовала парентерального введения изотонического раствора, кальция, калия, глюкозы, глюкокортикоидов. Течение энтеропатии у всех пациентов имело волнообразный характер с периодическим усилением симптомов нарушения всасывания и периодами ремиссии длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Таким образом, тяжесть энтеропатии изменялась у каждого пациента в течение жизни. Двенадцати больным не менее одного раза за период нашего наблюдения потребовалась парентеральная заместительная терапия на

фоне обострения симптомов энтеропатии. У одной молодой женщины на фоне тяжелой мальабсорбции в течение более 6 месяцев не удавалось нормализовать уровень кальция в крови, и, несмотря на очень высокую дозу альфакальцидола (20 мкг в сутки) и кальция (3000 мг в сутки), сохранялась постоянная гипокальциемия (ионизированный кальций в крови 0,5 - 0,8 ммоль/л), что требовало внутривенного введения препаратов кальция ежедневно. В 22 года она была переведена с терапии альфакальцидолом на подкожное введение терипаратида (40 мкг в сутки, двукратное введение), что привело к нормализации уровня кальция.

Признаки мальабсорбции у ряда пациентов были первыми симптомами заболевания, однако в большинстве случаев это возможно было оценить только ретроспективно по опросу родителей уже после манифестации других компонентов. Однако, у одного пациента трех лет диагноз АПС 1 типа был заподозрен только на основании признаков мальабсорбции в виде хронической диареи в сочетании с онихомикозом и периодической лихорадкой и сыпью и подтвержден наличием гомозиготной мутации p.R257* в гене *AIRE*. В течение трех лет наблюдения других, в том числе эндокринных, компонентов АПС 1 типа выявлено не было. С учетом диагноза ребенок находится под наблюдением эндокринолога для своевременной диагностики и лечения ХНН и ГПТ.

В ряде случаев первые симптомы мальабсорбции появились в более старшем и даже во взрослом возрасте.

Все пациенты с симптомами мальабсорбции жалуются на снижение качества жизни, связанное с вздутием и увеличением в размерах живота, метеоризмом, частым стулом или, напротив, необходимостью регулярного применения очистительных клизм.

У семи пациентов была диагностирована **долихосигма и/или долихоколон**, ассоциированные с хроническими запорами. У одной пациентки, которая с первого года жизни страдала тяжелыми запорами на фоне долихоколон, в 22 года развилась динамическая кишечная непроходимость, которая потребовала хирургического

лечения. Девушке была проведена частичная резекция сигмовидной кишки, но после оперативного лечения запоры сохранялись.

У 12 пациентов были выявлены симптомы **грибкового эзофагита** на основании эндоскопической эзофагогастродуоденоскопии. У всех пациентов с грибковым эзофагитом на момент его выявления были симптомы кандидоза в ротовой полости. У троих пациентов (девушке 25 лет, мужчины 26 лет, мужчины 22х лет) периодически отмечались симптомы нарушения глотания твердой пищи. У одного из них в 26 лет симптомы нарушения глотания стали постоянными, сопровождалась поперхиванием при приеме твердой пищи, потерей веса, в результате обследования на основании рентгеноскопии с барием установлена ахалазии кардии, и проведена баллонная дилатация кардии пищевода, что привело к нормализации состояния, восстановлению функции глотания и нормализации веса.

В качестве лечения синдрома мальабсорбции применялась ферментотерапия, слабительные препараты, миотропные спазмолитики, очистительные клизмы. Иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия с целью коррекции синдрома мальабсорбции в нашей когорте не применялась.

Пернициозная (В12-дефицитная) анемия

Пернициозная (В-12 дефицитная) анемия выявлена у 15 пациентов (10%, 15/138, семь девочек, восемь мальчиков), в возрасте от 5 до 28 лет (медиана возраста дебюта составила 12 лет).

Минимальный возраст манифестации В12-дефицитной анемии был 5 лет у пациента с необычным «неклассическим» течением заболевания. У данного пациента пернициозная анемия была первым манифестировавшим компонентом АПС 1 типа.

У мальчика в 3 года было выявлено существенное снижение слуха после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции и приема антибактериальной терапии. В дальнейшем была установлена нейросенсорная

тугоухость 3 степени. Также в 5 лет появились симптомы мальабсорбции в виде частого, жидкого, пенистого стула. В 9 лет появились очаги витилиго на лице, спине и в паху, а в 11 лет – депигментация волос (седые волосы прядями). В 12 лет манифестировала надпочечниковая недостаточность. То есть от момента манифестации первого малого компонента (В12 дефицитной анемии) до момента манифестации первого основного компонента (ХНН) прошло 7 лет. Признаков ХКСК и гипопаратиреоза не было выявлено при последнем обследовании в 18 лет. Однако, обнаружены признаки нарушения толерантности к углеводам (см описание клинического случая в разделе Сахарный диабет).

Все пациенты, за исключением одного, с установленной пернициозной анемией получали терапию препаратами витамина В12 и фолиевой кислоты курсами 2 раза в год, что позволило поддерживать уровень гемоглобина в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения. У одной пациентки с тяжелым течением мальабсорбции и отсутствием адекватной заместительной терапии в 16 лет наступила смерть по неуточненной причине, однако отмечалось угрожаемое жизни снижение гемоглобина до 30 г/л, симптомы поражения нервной системы, что могло предположительно привести к смертельному исходу.

Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) был установлен у 18 пациентов (13%, 12 девочек и 6 мальчиков). Средний возраст манифестации АИГ составил 4,2 года (1,5 – 13,5 лет). Отмечался ранний возраст дебюта АИГ, тогда как ни у одного пациента после 14 лет за период наблюдения новых случаев гепатита не было. Тяжесть проявлений в дебюте заболевания варьировала от тяжелой печеночной недостаточности с желтухой, гепатоспленомегалией, интоксикацией, артралгиями и признаками цитолиза у девяти пациентов до бессимптомного повышения трансаминаз, выявленных при очередном плановом обследовании, у пяти пациентов. АМА (антимитохондриальные антитела) ASMA (антитела к гладкой мускулатуре) LKM-1 (антимикросомальные антитела – почки, печень) АНФ были

исследованы у 12 пациентов. АМА были отрицательными у всех пациентов. LKM-1 были отрицательные в момент манифестации у 15 (15/18) пациентов. Биопсия печени проводилась десяти пациентам. Во всех случаях были выявлены гистологические признаки аутоиммунного гепатита, в трех случаях – признаки фиброза по шкале METAVIR F2-3. Клинических проявлений цирроза печени не было выявлено в дебюте и при длительном наблюдении ни у одного из пациентов. Одиннадцать (11/18) получали иммуносупрессивную терапию (преднизолон как монотерапия или в сочетании с азатиоприном, одна пациентка после длительного приема преднизолона переведена на будесонид). Остальные семь пациентов никогда не получали иммуносупрессивную терапию, получали лечение урсодезоксихолевой кислотой, на фоне которого наблюдалась нормализация уровня печеночных трансаминаз. Однако, повторная биопсия не проводилась, поэтому оценить морфологическое состояние ткани печени не было возможности.

У одной пациентки наблюдалось повышение трансаминаз с 5 лет с колебаниями от нормальных значений до 1500 Ед/л на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой, иммуносупрессивную терапию девочка не получала. Однако только в 16 лет (через 11 лет после дебюта АИГ) была впервые выполнена биопсия печени, которая выявила морфологическую картину гепатита с умеренной гистологической активности 14 баллов по Knoddel (0-4-3-3), степень фиброза по шкале METAVIR F2-F3. Это свидетельствует о том, что АИГ у больных с АПС 1 типа имеет особенности, волнообразность течения, не всегда возможно оценить степень поражения печени по клиническим проявлениям, и необходимо проводить биопсию печени и морфологическую оценку состояния печени всем пациентам с АПС типа и повторным повышением трансаминаз для выбора правильной тактики лечения.

У одной девушки, получавшей иммуносупрессивную терапию с 8 лет, через тринадцать лет от начала лечения в возрасте 22 лет удалось полностью отменить иммуносупрессивные препараты. В течение года наблюдения после отмены терапии уровни печеночных трансаминаз оставались в пределах нормы. У одного

пациента, который с двух лет получал терапию преднизолоном для лечения АИГ, в 17 лет произведена попытка полной отмены преднизолона, что привело к повышению уровня печеночных ферментов и возобновлению терапии преднизолоном. Одна пациентка получала будесонид в качестве поддерживающей терапии с хорошим эффектом.

За период наблюдения две девочки с АИГ 10 и 13 лет умерли по причинам, не связанным непосредственно с АИГ и печеночной недостаточностью.

Другие нарушения ЖКТ

У шести пациентов (4%) были выявлены признаки калькулезного холецистита, в двух случаях была проведена холецистэктомия. У пяти из шести пациентов также был гипопаратиреоз, что, возможно, объясняет образования конкрементов как результат нестабильного уровня кальция в крови.

Хроническая почечная недостаточность (тубулоинтерстициальный нефрит, ТИН)

Хроническая болезнь почек (ХБП, хроническая почечная недостаточность) с метаболическим ацидозом без явлений нефрокальциноза была установлена у троих пациентов - девочек 5 и 8 лет, мальчика 14 лет.

Двоим из них не была проведена биопсия почки для морфологического подтверждения диагноза. Отказ от проведения биопсии почки объяснялся низкой СКФ, потребностью в заместительной почечной терапии и отсутствием существенного влияния результата биопсии на тактику лечения. Одной пациентке выполнена биопсия почки, подтвержден диагноз ТИН и назначена терапия микофенолат мофетилом и моноклональными антителами к С20 антигену (Ритуксимаб), оценить эффект, от которого пока возможности не было в связи с недавним началом лечения.

Случай пациента 14 лет описан выше в связи с метафизарной дисплазией у этого же пациента.

На основании наших наблюдений можно заключить, что патология почек при АПС 1 типа может быть вызвана гиперкальциурией на фоне лечения ГПТ, но также может иметь самостоятельный аутоиммунный генез, что необходимо учитывать при анализе нарушений функции почек. Мировой опыт лечения ТИН при АПС 1 типа очень ограничен, однако есть перспективы в применении иммунотерапии ТИН при АПС 1 типа [143].

Синдром гипокалиемии

Низкий уровень калия в крови (менее 3 ммоль/л), сопровождающийся мышечной слабостью и/или нарушениями сердечного ритма, при отсутствии лабораторных признаков передозировки минералокортикоидов, наблюдался у 14 пациентов (10%, 14/138), у девяти были отмечены повторные эпизоды гипокалиемии. У всех пациентов с синдромом гипокалиемии был синдром мальабсорбции, с которым может быть связана гипокалиемия.

Для лечения синдрома гипокалиемии применялась инфузионная терапия растворами калия, а также прием препаратов калия перорально с контролем калия в крови ежедневно и контролем ЭКГ 1 раз в 2-3 дня. Длительность эпизодов гипокалиемии составляла от 3 дней до 2,5 месяцев [медиана составила 21 день].

В ряде случаев у пациентов с ХНН трудно дифференцировать передозировку минералокортикоидов и независимый синдром гипокалиемии. Некоторые авторы называют синдром гипокалиемии при АПС 1 типа синдромом мнимого избытка минералокортикоидов [111].

Синдром аутоиммунной кольцевидной (или полиморфной) эритемы

Синдром кольцевидной или полиморфной аутоиммунной эритемы с лихорадкой или без лихорадки был отмечен у девяти пациентов (5%) в возрасте от 7 месяцев до 6 лет и выражался в появлении кольцевидных и полиморфных розовых пятен на коже, сыпь имела распространённый и мигрирующий характер, в пяти из девяти случаев сопровождалась повышением температуры до субфебрильных и фебрильных значений. Во всех случаях изначально сыпь была расценена как аллергическая, и проводилось лечение антигистаминными препаратами без значительного эффекта. Сыпь сохранялась длительно от двух месяцев до 1,5 лет (в одном случае) в отсутствии лечения глюкокортикоидами, и хорошо поддавалась лечению преднизолоном. В семи из девяти случаев данный эпизод был выявлен ретроспективно при опросе родителей и до момента установления диагноза АПС 1 типа. В двух случаях мы наблюдали проявления

эритемы у пациентов с уже установленным диагнозом АПС-1, в этих случаях проводилось лечение препаратами преднизолона перорально 1 мг/кг/сутки две недели с постепенной отменой в течение двух месяцев с хорошим эффектом. Ни у одного из пациентов не отмечалось рецидива аутоиммунной эритемы за время наблюдения.

У одной пациентки также отмечались боли в суставах (коленных и суставах кистей) одновременно с проявлениями сыпи и лихорадки. Однако через несколько месяцев после появления сыпи и артралгий у девочки также было выявлено повышение печеночных трансаминаз и диагностирован аутоиммунный гепатит. В связи с этим мы не можем утверждать, что артралгии и лихорадка не были также связаны с дебютом аутоиммунного гепатита.

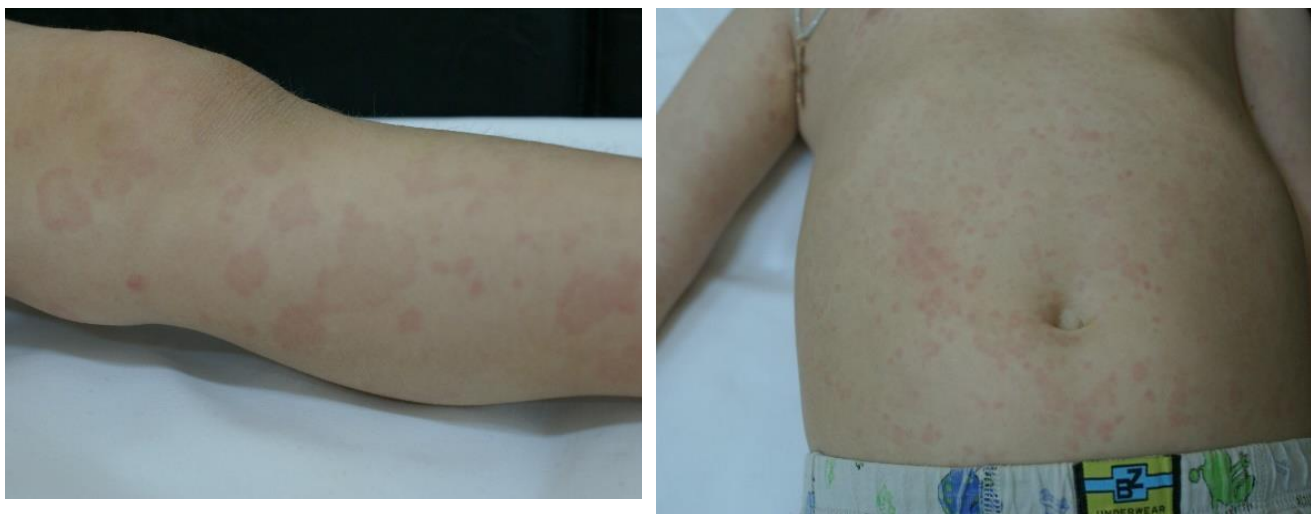


Рисунок 14. Аутоиммунная кольцевидная (полиморфная) эритема у пациента с кандидополиэндокринным синдромом

Патология органа зрения

Синдром сухого глаза, блефарит, кератоконъюнктивит

Синдром сухого глаза, кератит и/или хронический блефарит были установлены девяти пациентам (7% 9/138) на основании клинических проявлений и теста Ширмера, медиана возраста манифестации составила 13,4 лет [3,5 – 40,0]. У всех пациентов были жалобы на светобоязнь и слезотечение. Все пациенты с синдромом сухого глаза применяли для лечения искусственную слезу с частично положительным эффектом. У одной пациентки развились постоянная светобоязнь и слезотечение, которые были выражены в такой степени, что не позволяли ей вести нормальный образ жизни, учиться, поэтому в 21 год была выполнена трансплантация роговицы с положительным эффектом.

Мы описали первичное поражение сетчатки (пигментный ретинит) при АПС 1 типа у пяти пациентов (см раздел «Редкие проявления»).

3.5.Течение заболевания: результаты длительного (15 летнего) наблюдения

Мы проследили за развитием заболевания у наших пациентов с АПС 1 типа на протяжении длительного пятнадцатилетнего периода наблюдения. Медиана срока наблюдения составила 7,8 лет, минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев, максимальный – 16,5 лет. 44% (57/130) пациентов наблюдаются нами в течение более 10 лет, 21% (27/130) наблюдаются нами более 5 лет, 32% (41/130) наблюдаются нами более 1 года, 10% (13/130) наблюдаются менее года. 114 из 138 пациентов проходили стационарное или амбулаторное обследование в ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗРФ минимум один раз. Двадцать четыре пациента наблюдались в других клиниках РФ, но мы располагали медицинской информацией об их ежегодных обследованиях. С восемью пациентами был утерян контакт более, чем два года назад (8/138).

Мы проанализировали порядок манифестации компонентов заболевания и выявили некоторые закономерности. Первым проявлением заболевания в

большинстве случаев являлся один из трех основных компонентов, относящихся в классической триаде: в 50% (69/138) ХКСК, в 29% (40/138) ГПТ, в 8% (11/138) ХНН. В двух случаях первым выявленным компонентом был СД. В 16 случаях (12%) – другие неэндокринные компоненты.

В 87 случаях (67%) первым проявлением заболевания был неэндокринный компонент: у 69 - ХКСК, у семи пациентов - мальабсорбция, у троих - аутоиммунный гепатит, в одном случае - витилиго, в одном случае - аутоиммунная полиморфная эритема, в одном случае – В12-дефицитная анемия, в двух – алопеция, в одном – пигментный ретинит.

Таким образом, в дебюте заболевания пациент попадает обычно не к эндокринологу, что подчеркивает необходимость мультидисциплинарного «командного» подхода к диагностике и лечению АПС 1 типа. ХКСК более, чем в половине случаев, является первым проявлением заболевания. Определить первые проявления заболевания зачастую возможно только ретроспективно, поскольку в большинстве случаев кандидоз и мальабсорбция у детей младшего возраста не приводили к диагностике заболевания АПС 1 типа. Также ретроспективно после подробного целенаправленного опроса удалось в двух случаях получить информацию о признаках аутоиммунной эритемы с лихорадкой (сыпь чаще расценивается как аллергическая), которые манифестировали до всех других симптомов заболевания, следовательно, являлись первым аутоиммунным компонентом АПС 1 типа. Это позволяет нам внести аутоиммунную ангулярную или полиморфную сыпь в список компонентов, которые являются в ряде случаев «визитной карточкой» АПС 1 типа и требуют настороженности от педиатров и дополнительного наблюдения и обследования.

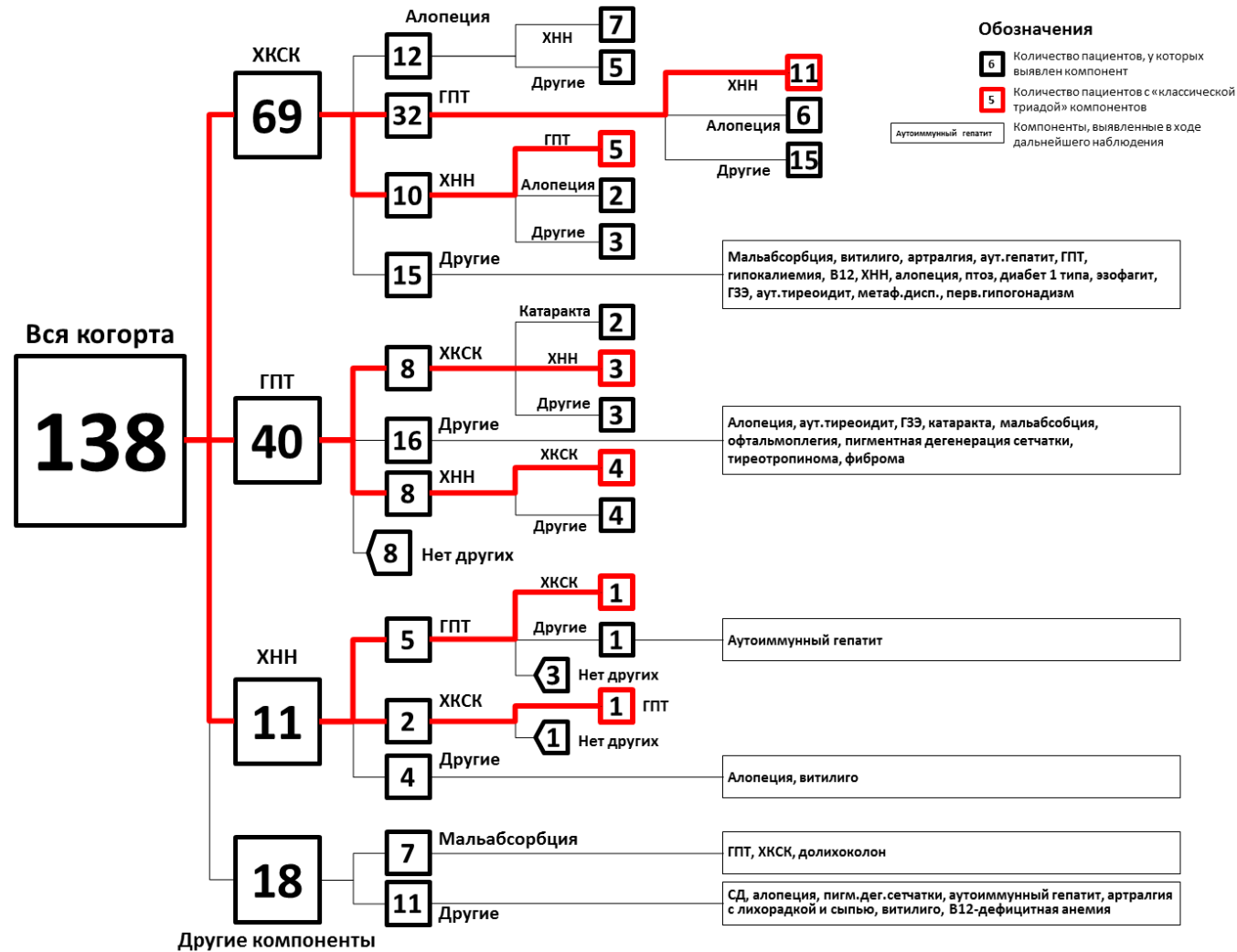


Рисунок 15. Порядок манифестации симптомов.

«Дерево симптомов» отражает порядок манифестации компонентов у пациентов с АПС 1 типа и иллюстрирует разнообразие вариантов развития заболевания. «Дерево симптомов» отражает порядок манифестации компонентов у наших пациентов с АПС 1 типа и иллюстрирует разнообразие вариантов развития заболевания. Диагностическая «диада» (два из трех основных критериев) проявилась раньше других компонентов у 65 пациентов (47%), то есть у менее, чем половины. Самая частая последовательность манифестации компонентов «ХКСК-ГПТ-ХНН» наблюдалась только в 8% (11/138) случаев. Второй по частоте была последовательность «ХКСК -ХНН- ГПТ», которая отмечалась лишь в 5 случаях. Можно заключить, что последовательность развития компонентов очень вариабельна, что затрудняет клиническую диагностику, основанную только на клинических критериях.

Период времени от манифестации первого компонента до формирования диагностической диады (то есть манифестации двух из трех основных компонентов) составил 6,3 года [0,8 – 12,4], а до момента установления диагноза – 9,4 года [1,5 – 31,6]. Максимально длительный период времени от манифестации ХКСК в 2 года до момента диагностики АПС 1 типа в 33,5 лет наблюдалось у пациента с изолированным ХКСК и алопецией, у которого при наличии мутации R257* в гомозиготном состоянии не было других проявлений заболевания вплоть до последнего обследования в 39 лет. Диагноз был установлен на основании генетического и иммунологического исследования, проведенного в связи с ХКСК.

Мы проанализировали манифестацию компонентов в разных возрастных группах и обнаружили также некоторые тенденции в течении заболевания. ХКСК в возрасте после 30 лет манифестировал у 90% пациентов. Частота ХНН и ГПТ после 20 лет существенно не меняется, что говорит о том, что после 20 лет ХНН и ГПТ манифестирует достаточно редко [Таблица 11].

Таблица 11 Частота компонентов в разных возрастных группах в группе из 138 пациентов с АПС 1 типа

Возрастная группа	0 - 1	1 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 15	15 - 20	20 - 25	25 - 30	30 - 50
Число пациентов	138	138	138	136	112	86	62	42	20
ХКСК	16 (11,6%)	39 (28,3%)	68 (49,3%)	86 (63,2%)	75 (67%)	65 (75,6%)	48 (77,4%)	36 (85,7%)	18 (90%)
ГПТ	1 (0,7%)	4 (2,9%)	36 (26,1%)	83 (61%)	85 (75,9%)	73 (84,9%)	53 (85,5%)	36 (85,7%)	18 (90%)
ХНН	0 (0%)	0 (0%)	14 (10,1%)	49 (36%)	67 (59,8%)	59 (68,6%)	46 (74,2%)	33 (78,6%)	15 (75%)
Алопеция	0 (0%)	0 (0%)	5 (3,6%)	19 (14%)	28 (25%)	29 (33,7%)	26 (41,9%)	21 (50%)	7 (35%)
Гипоплазия эмали зубов	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	10 (7,4%)	17 (15,2%)	18 (20,9%)	21 (33,9%)	16 (38,1%)	6 (30%)
Хроническая диарея/обстипация	1 (0,7%)	6 (4,3%)	17 (12,3%)	28 (20,6%)	22 (19,6%)	14 (16,3%)	10 (16,1%)	13 (31%)	7 (35%)
Пернициозная анемия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (2,9%)	8 (7,1%)	10 (11,6%)	6 (9,7%)	7 (16,7%)	1 (5%)

Возрастная группа	0 - 1	1 - 2	2 - 5	5 - 10	10 - 15	15 - 20	20 - 25	25 - 30	30 - 50
Число пациентов	138	138	138	136	112	86	62	42	20
Сахарный диабет	0 (0%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)	4 (2,9%)	9 (8%)	9 (10,5%)	7 (11,3%)	6 (14,3%)	3 (15%)
Аутоиммунный гепатит	0 (0%)	3 (2,2%)	11 (8%)	17 (12,5%)	10 (8,9%)	7 (8,1%)	4 (6,5%)	3 (7,1%)	1 (5%)
Витилиго/Седые волосы	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,2%)	4 (2,9%)	9 (8%)	8 (9,3%)	6 (9,7%)	4 (9,5%)	1 (5%)
Гипотиреоз	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,9%)	1 (1,2%)	2 (3,2%)	2 (4,8%)	1 (5%)
Первичный гипогонадизм	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,5%)	13 (15,1%)	10 (16,1%)	11 (26,2%)	4 (20%)

* Гипоплазия эмали зубов не оценивалась у детей до 7 лет

**Для женщин старше 15 лет

Анализируя средний возраст манифестации компонентов [Рисунок 16], мы обнаружили, что некоторые из «неосновных» компонентов, не относящихся к трем критериям диагноза, а именно мальабсорбция, аутоиммунный гепатит, аутоиммунная эритема с/без артралгии, птоз проявляются раньше, чем средний возраст установления диагноза (8 лет). На этом основании можно заключить, что мальабсорбция, аутоиммунный гепатит и аутоиммунная эритема, птоз у детей младшего возраста может быть ранним проявлением АПС 1 типа, и дети с такими проявлениями подлежат обследованию для исключения АПС 1 типа.

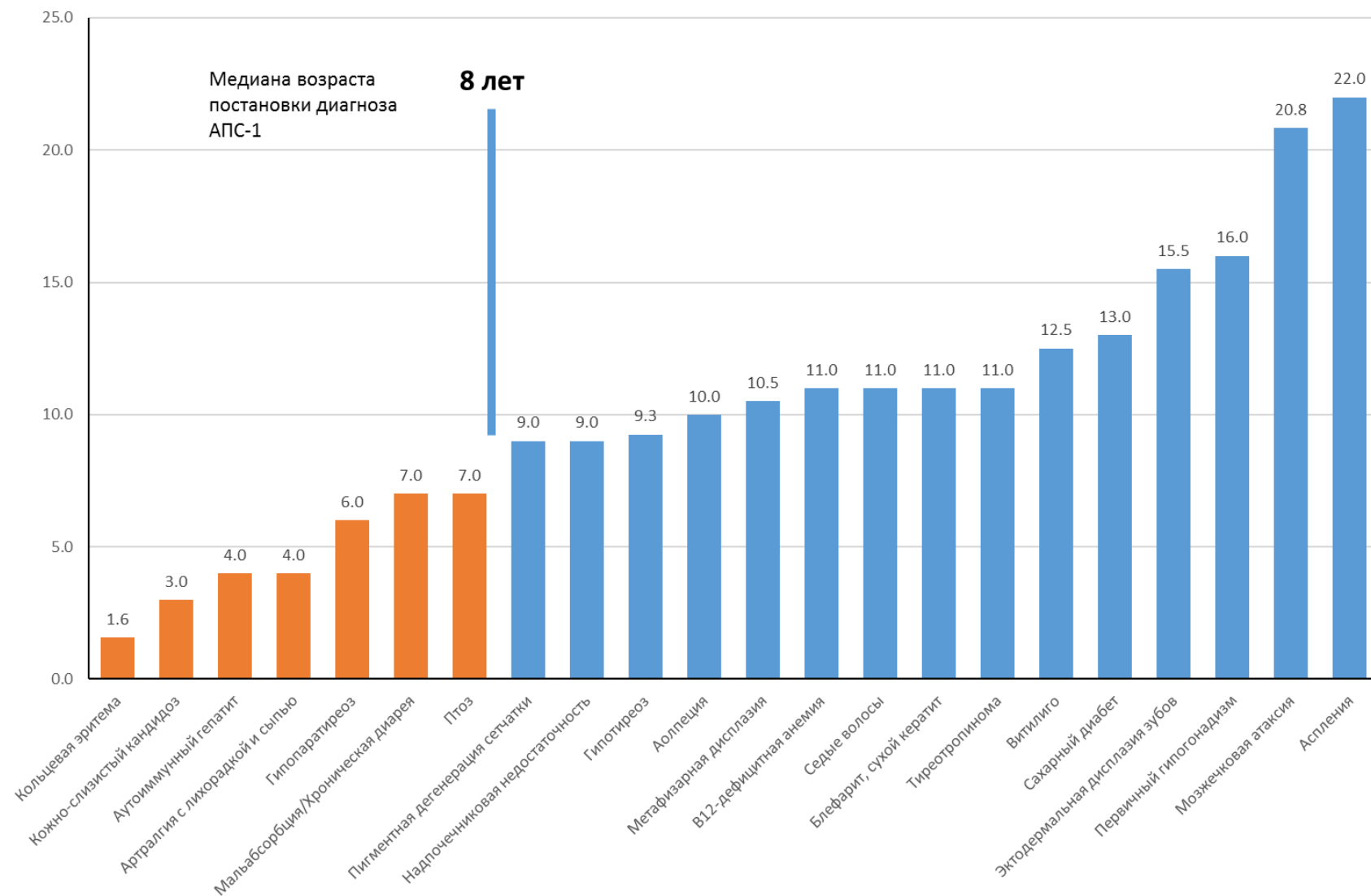


Рисунок 16. Средний возраст манифестации компонентов

Таблица 12. Характеристика пациентов с неполной клинической картиной

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие малые компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF- ω
ХКСК*	2	31	Алопеция (14)	R257*/R257*	+
ХКСК*	3	36	Алопеция (13)	R257*/R257*	+
ХКСК	0.8	18	Алопеция (14)	R257*/не найдена	+
ХКСК	7	8	Аутоиммунный гепатит (5), Аутоиммунная эритема с артралгиями (5), гипоплазия эмали зубов (7)	R257*/	+
ХКСК	1.5	4	Аутоиммунная эритема с артралгиями и лихорадкой (3),	R257*/R257*	+

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие малые компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
			Мальабсорбция с диареей (3)		
ХКСК	0.3	2.5	Аутоим. ангулярная эритема (1.5)	R257*/R257*	+
ГПТ	8	12	Нет	R257*/R257*	
ГПТ	2.5	10	Нет	R257*/не найдена	+
ГПТ	2.0	5	Нет	R257*/R257*	+
ГПТ	8	8	Нет	R257*/R257*	Не выполнено
ГПТ	12	14	Нет		+
ГПТ	7	10	Мальабсорбция (7)	R257*/R257X*	+
ГПТ	12.5	20	Гипоплазия эмали зубов	R257*/R471C	—
ГПТ	3	4	Нет	p.C302(C,Y)/не найдена	+

Основной компонент	Возраст манифестации (годы)	Возраст последнего обследования (г)	Другие малые компоненты	Мутации в гене <i>AIRE</i>	Аутоантитела к INF-ω
ХНН	12	15	Глухота (3), Пернициозная анемия (5), Витилиго (9), Гипоплазия эмали зубов, птоз, нарушение толерантности к углеводам НТГ (15)	p.Leu323sefs*51/p.P326L	+
ХНН	5	8	Нет	Не выполнено	+
ХНН	9	10	Нет	p.R257*/ pR257*	Не выполнено

*братья

3.6. Причины смерти

За пятнадцать лет наблюдения умерло двенадцать (9%, 12/138) пациентов в возрасте от 9 до 33 лет (медиана 19,5 лет) [Таблица 13] Длительность течения заболевания от момента манифестации до смерти у этих пациентов составила от 7 до 28 лет (медиана 14,3 года).

Четыре пациента, девочка 15 лет, девушка 22 лет, мальчик 6 лет и мальчик 9 лет, умерли в исходе острого респираторного инфекционного заболевания, которое повлекло за собой развитие двусторонней пневмонии и дыхательной недостаточности. У девушки 22 лет и мальчика 6 лет был подтвержден вирус гриппа H1N1 как этиологический фактор заболевания. У девушки отмечалось классическое течение заболевания с ранней манифестацией и развитием триады основных компонентов к восьми годам жизни, однако на фоне заместительной и противогрибковой терапии состояние было стабильным, кризов надпочечниковой недостаточности последние три года наблюдения не было, не отмечалось частых инфекционных заболеваний. У мальчика был аутоиммунный гепатит с тяжелым течением, в связи с чем он получал иммуносупрессивную терапию (азатиоприн, метипред).

У мальчика 9 лет, напротив, отмечалось нестабильное течение заболевания с ранней манифестацией, за год до смерти диагностирован аутоиммунный гепатит нетяжелого течения, однако, пациент получал иммуносупрессивную терапию преднизолоном. Кроме того, у мальчика были частые бронхиты и пневмонии (всего семь пневмоний за 9 лет жизни), которые развивались на фоне острых респираторных заболеваний, но хорошо поддавались лечению антибактериальными препаратами.

Пациентка умерла в 27 лет от сепсиса на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу аутоиммунной парциальной красноклеточной аплазии (см. Клинический случай).

Пациент 14 лет умер в результате хронической почечной недостаточности на фоне аутоиммунного интерстициального нефрита (биопсия и аутопсия не

проводилась из-за отказа родителей). Пациент не получал иммуносупрессивную терапию, лечение было симптоматическим.

Один пациент умер в 24 года внезапно во сне. Этот пациент не получал заместительную терапию ХНН. У него было необычное течение заболевания с развитием ГПТ в 3 года, отсутствием двух других основных компонентов за весь период наблюдения, однако отмечалась выраженная задержка роста и признаки прогрессирующей метафизарной дисплазии. Точно установить причину смерти не удалось. Со слов родителей молодой человек не жаловался на плохое самочувствие, видимых признаков надпочечниковой недостаточности не было. Исследование кортизола и АКТГ проводилось более, чем за 6 месяцев до смерти, в связи с чем нельзя было исключить развитие гипогликемии на фоне дефицита кортизола в ранние утренние часы.

Пациент 33 лет умер в результате острого адреналового криза, который развился на фоне нерегулярного приема препаратов для заместительной терапии надпочечниковой недостаточности. Молодой человек был болен с 6 лет, когда манифестировал ГПТ, однако заболевание протекало относительно мягко. ХНН была установлена в 19 лет, а в 20 лет выявлен сахарный диабет с очень низкой потребностью в инсулине, длительной ремиссией и мягким неосложненным течением. Пациент имел высшее образование, работал программистом, занимался спортом (бодибилдингом) и регулярно проходил необходимые обследования. Женат не был и не имел детей. В последние несколько лет он жаловался на признаки депрессии, стал небрежно относиться к приему препаратов и несколько раз ему потребовалась экстренная помощь по поводу острой надпочечниковой недостаточности. Таким образом, в данном случае мы предполагаем, что причиной летального исхода было позднее оказание помощи при острой надпочечниковой недостаточности, развившейся из-за несоблюдения режима заместительной терапии, которое в свою очередь было обусловлено психологическими проблемами и депрессией. Специальная психологическая помощь пациенту не оказывалась.

Пациентка 29 лет умерла дома в состоянии кетоацидоза на фоне декомпенсации сахарного диабета и, возможно, декомпенсации также надпочечниковой недостаточности, однако точно обстоятельства смерти не известны. Последний год жизни пациентка не проходила обследование в стационаре, контакт с ней поддерживался по телефону и электронной почте. Со слов пациентки у нее отмечалась признаки декомпенсации сахарного диабета и надпочечниковой недостаточности, был нерегулярный прием препаратов в виду трудностей с обеспечением, состояние депрессии после смерти матери, социальной дезадаптацией.

Два пациента умерли в 10 и 13 лет от неустановленной причины. Одна пациентка была госпитализирована с признаками тяжелой анемии (предположительно, пернициозная анемия), но не получала лечения препаратами витамина В12. По медицинской документации причиной смерти являлась острая сердечно-легочная недостаточность. У одной девочки 13 лет состояние ухудшилось в поезде на фоне признаков острого респираторного вирусного заболевания, судя по словам родителей, были признаки надпочечниковой недостаточности.

Пациент 25 лет с проявлениями мозжечковой атаксии умер от остановки дыхания при отсутствии признаков надпочечниковой недостаточности и при нормальном уровне кальция, вероятно, в результате прогрессирующего неврологического дефицита с поражением ЦНС (однако, по результатам патологоанатомической экспертизы причина смерти установлена не была, очаговых изменений в головном мозге не было обнаружено). Данный случай подробно описан в разделе, посвященном редким проявлениям АПС 1 типа.

Ранняя смертность у пациентов с АПС 1 типа может быть обусловлена тяжестью течения с манифестацией опасных для жизни и трудно курабельных заболеваний.

В нашей когорте за период наблюдения не было зафиксировано ни одной смерти в результате печеночной недостаточности на фоне молниеносного аутоиммунного гепатита в отличии от других исследований [49, 111, 29].

Неадекватная заместительная терапия на фоне психологических проблем, несвоевременное выявление надпочечниковой недостаточности и других симптомов, опасных для жизни при несвоевременном назначении лечения, также являются одной из важных причин ранней смертности у пациентов с АПС-1.

Таблица 13. Причины смерти пациентов с АПС-1 в российской когорте

Пол	Возраст смерти	Компоненты (возраст манифестации)	Причина смерти
Ж	22	ГПТ(4), ХНН(8), ХКСК(1,5), Алопеция(5), ГТ(6)	Грипп H1N1, вирусная пневмония, дыхательная недостаточность
Ж	17	ГПТ(7), ХНН(7), ХКСК(7), В12(7), мальабсорбция (9), ГТ(8), Витилиго (14)	Не известна (анемия пернициозная?)
М	14	ХКСК, алопеция (6), мальабсорбция (7), метафизарная дисплазия (11), ГТ (11), СД (11), В12 (10), ХПН (14)	Почечная недостаточность в результате интерстициального нефрита
Ж	27	ХКСК (2), ХНН (8), ГПТ (8), мальабсорбция (19), ПККА (23), ПИЯ, Алопеция(7), метафизарная дисплазия (10)	Сепсис (иммуносупрессивная терапия по поводу красноклеточной аплазии костного мозга)
Ж	15	СД (1), ХКСК (1), АИГ(3), ГПТ (2),	Пневмония, дыхательная недостаточность
М	9	ХКСК (2), ХНН(4), алопеция (4) аутоиммунная эритема (5), АИГ (6), пневмония (8 эпизодов)	Пневмония вирусная, дыхательная недостаточность
Ж	13	ХКСК (0), АИГ (5), ГПТ(5), Витилиго(4), В12 (9)	Не известна (пневмония, дыхательная недостаточность?)

Пол	Возраст смерти	Компоненты (возраст манифестации)	Причина смерти
М	33	ГПТ(6), ХНН(19), ХКСК(6), СД(20)	Декомпенсация надпочечниковой недостаточности
М	24	ГПТ(4), метафизарная дисплазия (17), фиброма уха (11), мальабсорбция	Смерть во сне (гипогликемия на фоне надпочечниковой недостаточности?)
М	25	ХКСК, ХНН, ГПТ, мозжечковая атаксия	Отек мозга, остановка дыхания на фоне прогрессирующего неврологического дефицита
Ж	29	Офтальмоплегия, птоз (1), пигментный ретинит, ГПТ (1,5), ХНН, СД, ПИЯ	Декомпенсация надпочечниковой недостаточности, кетоацидоз, отек мозга
М	6	АИГ (1,5), ХКСК (0), ХНН (5) , мальабсорбция (2)	Пневмония вирусная (вирус гриппа H1N1), дыхательная недостаточность

3.7. Социальный статус

Шестьдесят четыре пациента за период наблюдения достигли 18 лет (64/138, 38 женщин и 26 мужчин). Одиннадцать женщин (11/38) были замужем, из них у двух женщин в браке развился гипогонадизм – у одной в 44 года, у второй женщины в 28 лет. Среди мужчин старше 18 лет (N=26) ни у одного не был выявлен гипогонадизм, при этом всего шесть из них состояли в браке, и все шесть женатых мужчин имели детей. Следует напомнить, что когорта наших пациентов относительно «молодая», и медиана возраста составляла 19,3 года.

3.8. Конечный рост

Конечного роста достигли 64 пациента (64/138). Медиана конечного роста среди женщин составила 156,0 см (мин 138; макс 167 см). Медиана конечного роста среди мужчин составил 170,0 см (мин 142 см; макс 193 см).

Все пациенты, которые не достигли нижней границы нормального среднепопуляционного роста (SDS -2,0), кроме трех пациентов, имели в прошлом длительные передозировки препаратами глюкокортикоидов (дексаметазон, преднизолон) или получали высокие терапевтические дозы преднизолона для лечения аутоиммунного гепатита или другого заболевания. Двое пациентов имели метафизарную дисплазию, которая могла объяснять низкий конечный рост, а у одной пациентки причины низкого конечного роста установить не удалось.

В отличие от других исследований нами не было установлено ни одного случая гипопитуитаризма. У пяти пациентов с задержкой роста был выявлен сниженный уровень СТГ на СТГ-стимуляционной пробе с клофелином, в связи с чем был установлен парциальный СТГ-дефицит и назначена терапия генно-инженерным гормоном роста в течение 0,6 – 2,5 лет (медиана 1,8 лет). Признаков гипофизита по МРТ головного мозга у этих пациентов не было. Исследование специфических аутоантител не проводилось. Другие тропные гормоны гипофиза были в пределах нормы. У одного пациента на фоне лечения гормоном роста отмечалась прогрессия метафизарной дисплазии, и терапия была отменена через 6

месяцев. У остальных пациентов на фоне лечения гормоном роста отмечался хороший ростовой эффект, ускорение роста. Однако, после отмены терапии генно-инженерного гормона роста определялись нормальные значения ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста 1), в двух случаях проводился ретест, который показал нормальный выброс СТГ. Это свидетельствует о том, что у данных пациентов не было перманентного гипопитуитаризма на фоне гипофизита, но вероятнее всего, присутствовала транзиторная гипофункция гипофиза на фоне нарушенной гипоталамо-гипофизарной регуляции, или, возможно, аутоиммунная атака носила волнообразный характер, что мы можем наблюдать на примере волнообразного течения других компонентов заболевания.

3.9. Беременность и фертильность

У десяти женщин за время наблюдения наступили спонтанные беременности, родилось 11 детей у девяти женщин. У двух пациенток родилось по двое сыновей, у остальных на момент последнего обследования было по одному ребенку. У троих женщин были замершие беременности, двое из них впоследствии родили здоровых детей. Все беременности были спонтанными без применения методов вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ). Медиана возраста наступления беременности составила 23,4 года [от 17 до 34 лет]. Из десяти родивших женщин на момент беременности у восьми был ГПТ, у пятерых был ХКСК (у одной пациентки кандидоз был выражен только в виде онихомикоза одного ногтя, у остальных – с поражением ногтей и слизистой рта), у четверых была ХНН, у троих очаговая алопеция (у двух девушек в виде небольших очагов на голове и частичного выпадения ресниц, у одной – тотальная алопеция). У троих на момент беременности была триада основных компонентов (ГПТ, ХКСК, ХНН). Все дети были здоровы, рождены в срок, три из десяти были обследованы на мутации в гене *AIRE*, у всех было выявлено гетерозиготное носительство. У одной из родивших женщин (возраст родов 34 года) в 44 года было выявлено повышение уровня ЛГ и ФСГ, и диагностировано истощение яичников (ранняя менопауза).

После беременности и родов клинической декомпенсации имевшихся компонентов заболевания не наблюдалось, также не было отмечено манифестации новых компонентов в течение года после родов. У одной из женщин, родившей в 17 лет, в 21 год манифестировал сахарный диабет.

3.10. Сопутствующие заболевания

У двух пациентов диагноз эпилепсия был подтвержден после достижения нормокальцемии на основании ЭЭГ во сне. У двух пациентов был диагностирован туберкулез легких. У одного пациента наблюдалась фиброма ушной раковины. У одного пациента была диагностирована нейросенсорная тугоухость.

3.11. Редкие проявление и необычные клинические случаи

В российской когорте пациентов было выявлено семь редких проявлений АПС 1 типа, которые встречались только у одного или нескольких пациентов. Некоторые из них (тиреотропинома) скорее всего являются сопутствующей патологией, но другие также имеют аутоиммунную природу и являются проявлением синдрома.

Таблица 14. Редкие проявления у пациентов с АПС-1 в российской когорте пациентов

Компонент	Число случаев (%)
Пигментный ретинин	5 (4%)
Метафизарная дисплазия	4 (3%)
ПККА	1
Тиреотропинома	1
Мозжечковая атаксия	1
Липоатрофия	1
Тугоухость	1

Метафизарная дисплазия

Метафизарная дисплазия костей голени и предплечий была выявлена у четверых пациентов (3%) с АПС-1. Признаки деформации скелета появились у пациентов в 8, 10, 11 и 15 лет соответственно. У троих из четырех пациентов отмечалась задержка роста от ($-7,3$ SD) до ($-2,5$). Степень тяжести патологии костей отличалась существенно от случая к случаю [Рисунок 17].



Рисунок 17. Метафизарная дисплазия у пациентов с АПС 1 типа

У троих пациентов не отмечалось существенной прогрессии деформаций скелета, изменения существенно не отражались на двигательной активности и не требовали хирургического лечения. Однако, у одного из четырех пациентов отмечалась тяжелое и быстрое прогрессирование дисплазии костей голени и лучезапястных суставов [Рисунок 18], которые потребовали повторных хирургических вмешательств (корректирующие остеотомии). В виду уникальности данного случая, мы приводим его подробное описание.

Клинический случай тяжелой прогрессирующей метафизарной дисплазии у пациента с АПС-1

Мальчик родился на 40 неделе беременности от неродственного брака. Мать страдала эпилепсией, отец был здоров, старший брат пациента также был здоров. В 15 месяцев ребенок впервые перенес двустороннюю пневмонию. Затем часто были респираторные заболевания, бронхиты, в связи с чем он получал антибактериальную терапию, на фоне которой наблюдался кандидоз слизистой рта. С 4 лет появились признаки нарушения всасывания, обильный частый пенистый стул. Целиакия была исключена на основании морфологического анализа биоптата

тонкой кишки. С 7 лет появилась прогрессирующая очаговая алопеция, которая в течение года привела к универсальной алопеции. Ребенок впервые был обследован в Эндокринологическом научном центре в 8 лет в связи с задержкой роста. Предположительным направляющим диагнозом была метафизарная хондродисплазия Мак-Кьюсика (или «Синдром гипоплазии хрящей и волос»), для которого характерна метафизарная дисплазия, алопеция и первичный иммунодефицит. Был выявлен парциальный СТГ дефицит (максимальный выброс СТГ на пробе с клофелином составил 6,8 нг/мл), который, вероятнее всего, был вторичным по отношению к тяжелому синдрому мальабсорбции. При осмотре также были выявлены изменения ногтей (хронический онихомикоз), микробиологическим анализом подтвержден кандидоз, в связи с чем было проведено исследование гена *AIRE*, и выявлена мутация p.R257* в гомозиготном состоянии. Таким образом, на основании наличия ХКСК и двух мутаций в гене *AIRE* ребенку был установлен диагноз АПС-1. На момент диагностики у пациента отсутствовали нарушения эндокринной системы, кроме парциального СТГ-дефицита.

Корректирующие остеотомии в 10, 11 и 12 лет не привели к хорошему результату, костные деформации усиливались; из-за болевого синдрома он не мог самостоятельно передвигаться. Постепенно у мальчика проявились и другие компоненты АПС-1: в 10 лет – В12-дефицитная анемия, в 11 лет - СД. В 14 лет появились признаки метаболического ацидоза и хронической почечной недостаточности, потребовавшие постоянной инфузии щелочных растворов (бикарбоната натрия). Был установлен тубулоинтерстициальный нефрит, однако биопсия почек для уточнения диагноза и определения возможности терапии иммуносупрессивными препаратами не проводилась, признаков нефрокальциноза или диабетической нефропатии не было. Специфической терапии аутоиммунного интерстициального нефрита (иммуносупрессивную терапию) пациент не получал. Мальчик практически не рос, скорость роста была близка к нулю в связи с костными изменениями и тяжелым синдромом мальабсорбции. В возрасте 15 лет

рост был 113 см, SDS роста составлял – 7,3 [Рисунок 19]. В 15,5 лет пациент умер от уремии на фоне хронической почечной недостаточности.



Рисунок 18. Фотографии и рентгенограммы пациента с тяжелыми проявлениями метафизарной дисплазии (состояние после многократных остеопластик костей голени)



Рисунок 19. Пациент с тяжелыми проявлениями метафизарной дисплазии в возрасте 11 и 15 лет.

Дефицит роста на фоне тяжелой формы метафизарной дисплазии, мальабсорбции и хронической почечной недостаточности в исходе тубулоинтерстициального нефрита. На рисунке показан пациент в возрасте 11 лет (справа) и 15 лет (слева).

Пигментная ретинопатия

Пигментная ретинопатия была выявлена у пяти пациентов (4%, 5/138) в возрасте от 1 месяца до 25 лет (медиана 7 лет). У троих из пяти пациентов признаки ретинопатии были выявлены до того, как манифестировали другие симптомы АПС-1. У одной пациентки признаки ретинопатии были выявлены при обследовании по поводу судорожного синдрома, но диагноз ГПТ и АПС-1 был установлен только через 5 лет после манифестации. У одной пациентки признаки ретинопатии были выявлены только после проведения хирургического лечения катаракты, когда удалось провести исследование глазного дна.

У двух пациентов отмечалась полная потеря зрения (слепота), у остальных зрение было сохранено в разной степени.

У одного из пациентов снижение зрения было отмечено в 2,5 года, но причина снижения зрения не уточнялась. Также в это время был выявлен горизонтальный нистагм. В 7 лет после манифестации судорожного синдрома при обследовании была выявлена двухсторонняя катаракта, расходящееся косоглазие, двусторонняя дистрофия сетчатки [Таблица 15].

Таблица 15 Характеристика пациентов с АПС-1 и пигментным ретинином (ПР)

Возраст диагностики ПР	Пол	Другие компоненты	Изменения сетчатки	Генотип
1 мес	М	ГПТ, ХНН, Энтер, ГЗЭ, В12, двусторонняя катаракта	ДЗН деколорирован, монотонный, границы четкие, макулярные рефлексy не определяются, по всему главному дну пигментные отложения по типу «костных телец», кератоконус	p.R257*/p.R257*
25 лет	Ж	ХКСК, ГПТ, ХНН, Энтер, Алопеция, ПИЯ	ДЗН бледно-розовый, границы четкие, ход и калибр сосудов в пределах нормы, в макулярной зоне атрофические изменения с глыбчатыми пигментными отложениями, перифокальная пигментация, рефлексy не определяются, парамаккулярная складчатость сетчатки, периферия без очаговой патологии, паркетное глазное дно.	p.R257*/p.W78R

Возраст диагностики ПР	Пол	Другие компоненты	Изменения сетчатки	Генотип
12 лет	Ж	ГПТ, ХНН, СД, ПИЯ, Вит, Офтальмоплегия, птоз	ДЗН монотонно-розовые, артерии сужены, полосы сопровождения, атрофия хорио-капиллярного слоя, гиперпигментация макулы, деформация рефлекса, начальные дистрофические изменения ДЗН и сетчатки (центр).	p.R257*/p.R257*
7 лет	М	ГПТ, ХНН, СД, Вит, ГЗЭ, катаракта, косоглазие	ДЗН деколорирован, монотонный, границы четкие, эпипапиллярная мембрана, артерии сужены, макулярные рефлексы не определяются, по всему глазному дну пигментные отложения по типу «костных телец» с преимущественной локализацией в носовом сегменте	p.R257*/p.R257*
3 года	Ж	ГПТ, Энтер	ДЗН деколорирован, монотонный, границы четкие, по ходу сосудов полосы сопровождения, в макулярной зоне дистрофические изменения по типу «бычий глаз» с отложением пигмента в центре и перифокально,	p.R257*/p.A58V

Возраст диагностики ПР	Пол	Другие компоненты	Изменения сетчатки	Генотип
			рефлексы не определяются, по ходу сосудистых аркад и на периферии многочисленные разнокалиберные атрофические хориоретинальные очаги с отложением пигмента [Рисунок 20]	

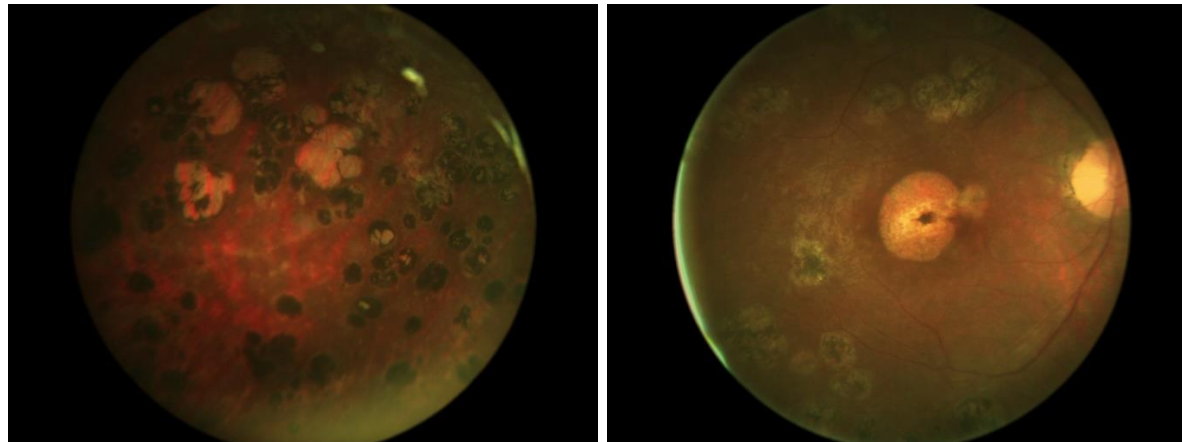


Рисунок 20. Картина глазного дна у пациента с АПС с 1 типа и пигментной ретинопатией

Птоз

Птоз верхних век был выявлен у одиннадцати пациентов (9%) пациентов, имел во всех случаях двусторонний характер, но не во всех случаях симметричный (у трех пациентов был выражен большой с одной стороны). У всех пациентов птоз был частичный и не требовал хирургической коррекции, не отражался существенно на качестве жизни пациентов, и больше беспокоил их как косметический дефект. У одного пациента птоз был выявлен на первом году жизни у остальных восьми пациентов в возрасте от 5 до 21 года. Однако точно установить, когда появилось опущение век в большинстве случаев не представлялось возможным [Рисунок 21]. В течение периода наблюдения не наблюдалось выраженного усиления птоза. Птоз ранее не был описан как компонент АПС 1 типа, однако мы полагаем, что этот компонент также может иметь аутоиммунную природу, схожую с патогенезом птоза при миастении гравис. В связи с этим семи пациентам с птозом было проведено исследование аутоантител к ацетилхолиновым рецепторам (ACHR), которые определяются у пациентов с миастенией, но ни у одного из пациентов в нашей группе не было обнаружено положительного титра этих аутоантител [27].



Рисунок 21. Блефароптоз у пациентов с АПС 1

Мозжечковая атаксия

Мы выявили один случай мозжечковой атаксии у двадцатилетнего пациента с классическим течением АПС 1 типа

У мальчика впервые возникли генерализованные судороги в восемь лет, расцененные как проявления эпилепсии. Через несколько месяцев был выявлен низкий уровень кальция и установлен ГПТ, назначена терапия препаратами витамина Д и кальция, и отменена терапия противосудорожными препаратами. С 11 лет ребенок наблюдался в нашей клинике. Тогда же были выявлены признаки аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза, и назначена заместительная терапия левотироксином. В 13 лет впервые проявились признаки кандидоза в виде ангулярного хейлита, грибкового стоматита и грибкового эзофагита, и был установлен диагноз АПС 1 типа. В дальнейшем диагноз был подтвержден исследованием гена *AIRE*, который выявил мутацию R257* в гомозиготном состоянии. В 13 лет, через 5 лет после дебюта ГПТ, также была выявлена осложненная незрелая катаракта. В 15 лет на основании теста с синактеном была установлена ХНН и назначена терапия глюкокортикоидами (кортеф) и минералокортикоидами (флудрокортизон, кортинефф).

Течение заболевания было относительно благополучным, состояние пациента оставалось стабильным, мальчик поступил в университет, где успешно учился, вел активный образ жизни. Новые проявления заболевания не манифестировали до 20 лет, когда впервые возникли жалобы на постепенно усиливающееся двоение в глазах, которое мальчик заметил во время вождения автомобиля. Затем в течение нескольких месяцев присоединились жалобы на нарушение координации движений, невозможность поддержания равновесия, вплоть до отсутствия возможности самостоятельного передвижения. Через шесть месяцев после появления первых симптомов появилось также поперхивания во время еды, гнусавость голоса. При проведении МСКТ с контрастированием исследование показало, что в левом полушарии мозжечка рядом с четвертым желудочком определяется изоденсное образование размерами 12 мм x 15 мм с

перифокальным отеком, после внутривенного контрастирования определялось равномерное окрашивание с +35 до +53 НУ. МРТ головного мозга выявило очаговые изменения в структуре левых ножек мозжечка с инфильтрирующим ростом [Рисунок 22].

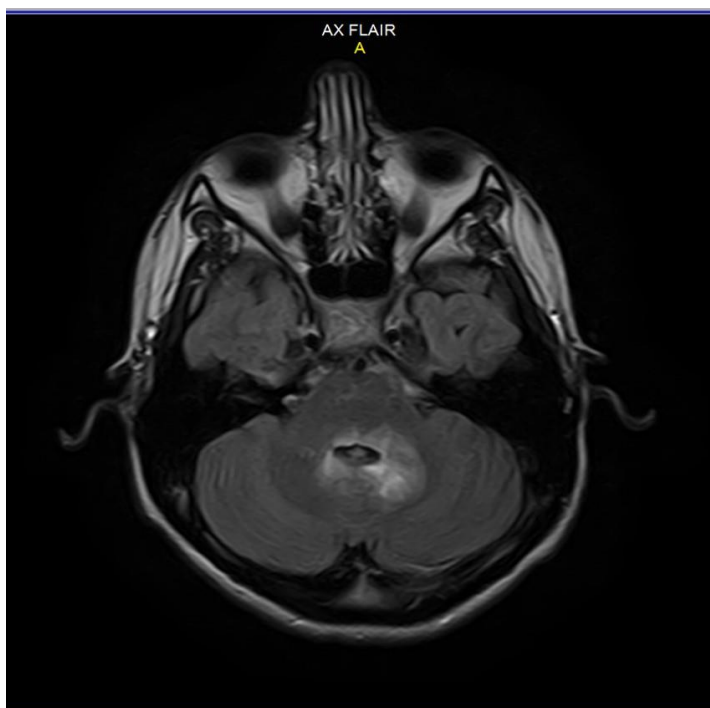


Рисунок 22. МРТ головного мозга пациента с АПС 1 типа и мозжечковой атаксией

По данным ПЭТ с ^{11}C -метионином было выявлено образование, которое было расценено как медуллобластома левого полушария мозжечка с субэпендимарным распространением в четвертом желудочке. Было выполнено удаление внутримозгового объемного образования левого полушария мозжечка, и получены следующие результаты гистологического и иммуногистохимического исследований материала: анапластическая астроцитома 3 ст. по Грейду, выраженное локальное иммунное воспаление, иммунофенотип образования вероятнее всего соответствует хроническому аутоиммунному воспалению в мозговой ткани (университет г Новосибирск). Гистологический материал был повторно исследован в другой лаборатории, и было получено альтернативное мнение: В-клеточная лимфома и морфологическая картина и иммунофенотип образования в большей степени может соответствовать хроническому воспалительному процессу неясной этиологии. (НИИ нейрохирургии им. Бурденко, г Москва). Материал был направлен на гистологическое и ИГХ-исследование в Институт невропатологии университетской клиники города Бонна

(Германия), где было заподозрено лимфопролиферативное заболевание, атипичная В-клеточная лимфома. В дальнейшем препараты пересматривались повторно в нескольких учреждениях, однако однозначного заключения сделано не было.

После оперативного лечения в течение недели отмечалась положительная динамика в виде уменьшения диплопии, но сохранялась шаткость походки. Через две недели после операции повысилась температура, усилилась шаткость, появилась рвота, нарушение глотания, дисфония и дизартрия. Была проведена терапия дексаметазоном (12 мг/сут в/м) с выраженной положительной динамикой по МРТ в виде уменьшения распространения патологического процесса, но клинического улучшения не было - сохранялась вялость, сонливость, выраженная слабость, появились психические нарушения, признаки медикаментозного синдрома Кушинга.

Признаки нейроинфекции в крови и ликворе (иммунофенотипирование HHV6, EBV, CMV методом ПЦР) обнаружены не были.

Антитела к Y0-1 антигену (клеткам Пуркинье) обнаружены не были.

Было проведено исследование аутоантител к GAD, и выявлено значительное повышение уровня этих аутоантител (196 Ед/мл при норме менее 0,1), что ранее было описано у пациентов с мозжечковой атаксией и «синдромом ригидного человека» (stiff man syndrome). Исходя из предположения, что данный патологический процесс являлся аутоиммунным энцефалитом Биккерстафа или псевдотуморозным стволовым энцефалитом, был проведен курс лечения иммуноглобулинами (пентаглобин по 300 мл в течение недели) с кратковременной положительной динамикой в общем состоянии. Также нельзя было исключить атипичный лимфопролиферативный процесс, в связи с чем было принято решение провести курс иммунохимиотерапии моноклональными антителами к CD20 (Ритуксимаб) и циклофосфаном, который не привел к значимому клиническому улучшению. Сохранялись значительные психические нарушения, не позволяющие пациенту продолжить учебу, атаксия и диплопия (не мог самостоятельно передвигаться по улице, только в пределах квартиры). Однако прогрессии

патологического процесса в мозге по данным МРТ головного мозга не отмечалось в процессе наблюдения в течение пяти лет. Состояние пациента ухудшалось за счет прогрессии психических нарушений, атаксии, появились приступы потери сознания без судорог с остановкой дыхания, требовавших реанимационных мероприятий. Гипопаратиреоз и надпочечниковая недостаточность были хорошо компенсированы. В 25 лет, через 5 лет после дебюта симптомов поражения ЦНС, пациент умер от отека мозга и остановки дыхания. Патологоанатомическая экспертиза не установила точную причину смерти, признаков опухолевой прогрессии в головном мозге обнаружено не было.

Это уникальное наблюдение мозжечковой атаксии с морфологическими «тумороподобными» изменениями в области мозжечка у пациента с АПС-1, которое более никем, по нашим сведениям, описаны не были.

В литературе мы нашли только один случай мозжечковой атаксии у пациента с АПС-1 [91]. У пациентки с классическими проявлениями АПС 1 типа (ХКСК с первого года жизни, ГПТ, ХНН с 9 лет, пернициозной анемией с 19 лет, алопцией и витилиго) возрасте 9 лет после перенесенного *Campylobacter*-ассоциированного энтерита возникли симптомы атаксии, офтальмоплегии и диплопии, расцененные как проявления синдрома Миллера-Фишера, который также является редким аутоиммунным заболеванием, но не был описан у пациентов с АПС 1 типа до этого. Неврологические нарушения у девочки в 9 лет полностью разрешились и не рецидивировали в течение 15 лет. В 25 лет сначала появились парестезии в пальцах ног, затем в течение нескольких месяцев появилась прогрессирующая слабость в ногах, спастическая атаксия, нарушение вибрационной и позиционной чувствительности в дистальных отделах ног, положительный симптом Бабинского, диплопия, что в течение нескольких месяцев привело к невозможности самостоятельно передвигаться без помощи инвалидного кресла. МРТ головного мозга выявила усиленный T2W1 сигнал в режиме FLAIR от латеральных отделов полушарий мозжечка, признаки атрофии червя мозжечка. Был выявлен повышенный уровень аутоантител к клеткам Пуркинье. Исследовались ли антитела

к GAD65 не указано в статье. В результате длительного лечения внутривенными препаратами иммуноглобулина G (Immunex) в течение трех лет состояние пациентки постепенно улучшалось, восстановилась способность самостоятельно ходить, нормализовалось зрение, однако, по-прежнему сохранялись неврологические нарушения в виде положительного симптома Бабинского, неустойчивости в позе Ромберга, повышенного тонуса в мышцах нижних конечностей.

Совсем недавно в 2017 году немецкие авторы описали случай лимбического энцефалита у пациентки с классическим течением АПС 1 типа [83], который манифестировал симптомами тошноты и неукротимой рвоты, которые были расценены как проявления ХНН. Терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами не привела к улучшению. По данным МРТ головного мозга изменений не было, но при исследовании цереброспинальной жидкости были выявлены олигоклональные антитела, свидетельствующие о воспалительном процессе в ЦНС, признаков инфекции выявлено не было. Паранеопластический процесс и нейродегенеративные заболевания были исключены. В ликворе и крови был обнаружен высокий уровень аутоантител к GAD65 при отсутствии признаков СД. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось за счет присоединения симптомов психических расстройств, депрессии, судорог. Была назначена иммуносупрессивная и противосудорожная терапия, которая привела к частичному эффекту, уменьшению частоты судорог, но не позволило пациентке вернуться к работе и прежнему образу жизни.

Аутоиммунная мозжечковая атаксия описана у пациентов с сахарным диабетом (в основном у женщин после 50 лет), синдромом ригидного человека (Stiff-man syndrome) и другими аутоиммунными полиэндокринными синдромами. При МРТ головного мозга чаще всего в таких случаях не выявляется никаких изменений, но в редких случаях описаны признаки атрофии мозжечка. При синдроме ригидного человека часто определяется высокий уровень аутоантител к GAD65, однако также у них часто бывает и аутоиммунный сахарный диабет. У

нашего пациента с мозжечковой атаксией не было сахарного диабета, но был значительно повышен уровень аутоантител к GAD65, что может свидетельствовать об аутоиммунной природе мозжечковой атаксии. Однако терапия иммуноглобулинами, которая эффективна в большинстве описанных случаев аутоиммунной мозжечковой атаксии, у нашего пациента не привела к улучшению. Возможно, следовало продолжить курсы иммуноглобулинов [3, 98, 12, 91].

Тиреотропинома

Тиреотропинома была выявлена у одного пациента с АПС 1 типа в нашем исследовании. Это единственное описание тиреотропиномы у пациента с АПС 1 типа в мире на сегодняшний день.

Ребенок впервые был обследован в 8 лет в связи с развитием судорожного синдрома в виде фокальных тонико-клонических судорог в мышцах кистей («рука акушера»). В результате обследования установлен ГПТ, и также выявлены лабораторные признаки ХНН, на основании чего установлен диагноз АПС 1 типа. При молекулярно-генетическом исследовании гена *AIRE* была обнаружена мутация p.R257* в гомозиготном состоянии. Других проявлений АПС 1 типа на тот момент выявлено не было, в том числе не отмечалось клинико-лабораторных признаков нарушения функции щитовидной железы. В 10 лет при очередном плановом обследовании было выявлено повышение уровней тиреоидных гормонов (свТ3 24 пмоль/л, свТ4 28,4 пмоль/л) и ТТГ (8,01 мЕд/л при референсных значениях 0,4 – 4,0). Отмечалась тахикардия до 120 ударов в минуту, других проявлений тиреотоксикоза не было. При УЗИ объем щитовидной железы не был увеличен (5,8 мл), структура не была изменена. В 11 лет сохранялись повышенные уровни ТТГ и тиреоидных гормонов, в связи с чем была заподозрена ТТГ-продуцирующая опухоль гипофиза, и выполнена МРТ, на которой была выявлена макроаденома гипофиза размером 26*32 мм с компримированием хиазмы зрительного нерва [Рисунок 23]. При офтальмологическом осмотре была выявлена битемпоральная гемианопсия. В 11 лет в ИНХ им. Н.Н.Бурденко было проведено трансназальное

частичное удаление аденомы гипофиза. При морфологическом исследовании была выявлена аденома гипофиза, а при иммуногистохимическом исследовании обнаружена положительная экспрессия рецепторов к ТТГ, СТГ, допамину и соматостатину 5 типа, отрицательная экспрессия рецепторов к ЛГ, ФСГ, пролактина, АКТГ, ХГЧ, соматостатиновых рецепторов 2 типа. На пятые сутки после операции уровни ТТГ и тиреоидных гормонов нормализовались, ЧСС снизилась до 50-60 уд в мин. Однако при обследовании через 3 мес. после операции снова обнаружены высокие уровни тиреоидных гормонов при нормальном ТТГ, что свидетельствовало о неполной ремиссии заболевания, в связи с чем через 5 месяцев после операции в радиологическом отделении ИНХ проведена стереотаксическая радиотерапия 31 сеанс x1,8 Гр СОД 55,8 Гр. В течение года после облучения темпы роста снизились до 2 см в год, отмечалось снижение уровня ИРФ-1 до 44 нг/мл (референсные значения 85-492). При обследовании в 15,3 лет (через 3,5 года после облучения) нормализовались уровни ТТГ и тиреоидных гормонов, тогда же начата терапия генно-инженерным гормоном роста. Рост на момент начала терапии составлял 139,5 см (SDS роста -3,3). К 17 годам у мальчика сформировался ятрогенный парциальный гипопитуитаризм с соматотропной недостаточностью, гипотиреозом и гипогонадизмом. Продолженного роста тиреотропиномы не наблюдалось. В 20 лет при последнем обследовании конечный рост пациента был 165 см. Других проявлений АПС 1 типа, помимо ГПТ и ХНН, на момент последнего обследования выявлено не было. У сестры пациента также установлен диагноз АПС 1 типа, и выявлена мутация p.R257* в гене *AIRE* в гомозиготном состоянии. На момент последнего обследования в 18 лет из компонентов заболевания у сестры отмечались ГПТ, ХНН, ХКСК, гипоплазия зубной эмали, признаков нарушения функции щитовидной железы не было.

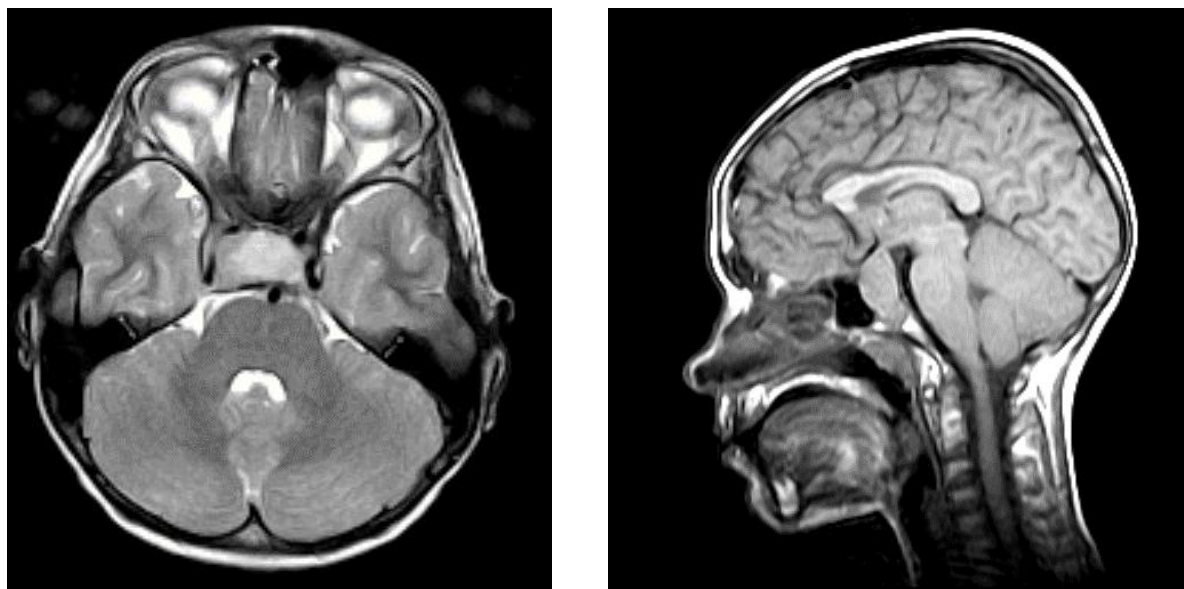


Рисунок 23. Тиреотропинома у пациента с АПС-1

Аутоиммунная парциальная красно-клеточная аплазия

Мы наблюдали один случай аутоиммунной парциальной крано-клеточной аплазии (ПККА) у пациентки 22 лет с АПС 1 типа.

Девочка наблюдалась в Институте детской эндокринологии ЭНЦ с 8 лет. Она родилась на 38 неделе гестации с весом 3500 г ростом 50 см у здоровых родителей, состоящих в неродственном браке. Старшая сестра была здорова. Младший брат, у которого отмечались симптомы АПС 1 типа - грибковое поражение ногтей, судорожный синдром, потеря зрения, умер в возрасте 10 лет по неизвестной причине. Предположительной причиной смерти брата являлась острая надпочечниковая недостаточность. У нашей пациентки с 2,5 лет наблюдалось грибковое поражение ногтей на руках и ногах. В 5 лет манифестировал гипопаратиреоз. В этом же возрасте появились явления мальабсорбции в виде частого жидкого стула. С 6 лет ребенка беспокоила постоянная слабость и потемнение кожных покровов. В 7.5 лет началось прогрессирующее выпадение волос, бровей и ресниц, приведшее к универсальной алопеции. В 8 лет в Институте детской эндокринологии ЭНЦ установлен диагноз АПС 1 типа. Молекулярно-генетическое исследование гена *AIRE* выявило мутацию p.R257* в гомозиготном состоянии. На фоне заместительной терапии глюкокортикоидами,

минералокортикоидами, препаратами витамина Д (альфакальцидол) и кальция, лечения пероральными противогрибковыми препаратами состояние девочки оставалось стабильным. В 10 лет обратили внимание на нарастающую варусную деформацию костей голени с рентгенологическими признаками метафизарной дисплазии коленных суставов. Искривление костей голени незначительно прогрессировало до 16 лет, что привело к небольшому нарушению походки, но не ограничивало физическую активность. Дальнейшего прогрессирования изменения скелета не отмечалось, поэтому хирургическое лечение не проводилось. В 16 лет спонтанно появились вторичные половые признаки, и менархе наступило в 18 лет. Явления энтеропатии периодически усиливались, вызывая выраженное нарушение всасывание и декомпенсацию эндокринной недостаточности в связи с неэффективностью пероральной заместительной терапии глюко-минералокортикоидами и препаратами альфакальцидола, а также гипокалиемию. Несколько эпизодов диареи потребовали инфузионной терапии для регидратации и восстановления нормального уровня кальция и калия крови. В 19 лет также были обнаружены множественные кистозные образования в обеих почках с максимальным диаметром 1,7 см. Размеры кист не изменялись в течение трех лет наблюдения. Функция почек не страдала, уровень креатинина и мочевины всегда оставались в пределах нормальных значений.

Таблица 16 Спектр проявлений и порядок манифестации компонентов у пациентки с ПККА

Компонент	Возраст (годы)
ХКСК	2,5
Гипопаратиреоз	5
Мальабсорбция	5
ХНН	6
Алопеция	7.5
Метафизарная дисплазия коленных суставов	10

Компонент	Возраст (годы)
Кисты в почках	19
ПККА	22

В 22 года состояние девочки ухудшилось в связи с нарастающей слабостью, бледностью кожных покровов без усиления пигментации. Выявлено резкое снижение уровня гемоглобина до 40 г/л. Пациентка была госпитализирована по месту жительства в сельской местности, где анемия была ошибочно расценена как железодефицитная, а затем – как пернициозная. Лечение препаратами железа и витамином В12 было неэффективным. Учитывая снижение гемоглобина ниже 70 г/л, проводились трансфузии эритроцитарной массы 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Через 3 месяца после диагностики анемии девушка поступила в Институт детской эндокринологии ЭНЦ. При осмотре рост составил 139,6 см, вес 37,8 кг, не обнаружено увеличение лимфоузлов, спленомегалии, отмечалась выраженная бледность кожных покровов, слабость, головокружение, тахикардия (110-120 уд. в мин.), одышка (20-24 в мин.). Постоянная терапия на тот момент включала в себя заместительную терапию надпочечниковой недостаточности (преднизолон 5 мг в сутки, флудрокортизон 0,05 мг в сутки), альфакальцидол 2,5 мкг в сутки и препараты панкреатических ферментов. При лабораторном обследовании выявлена тяжелая гипорегенераторная анемия (гемоглобин 52 г/л, эритроциты $2 \cdot 10^{12}/л$, MCV, ретикулоциты 0%), при нормальном уровне лейкоцитов и тромбоцитов (лейкоциты $9,6 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 62%, лимфоциты 20,8%, моноциты 8,4%, тромбоциты $345 \cdot 10^9/л$). В сыворотке крови определялись нормальные показатели железа, трансферрина, витамина В12. Были отменены препараты железа и витамина В12. Прямая и непрямая реакции Кумбса были отрицательными. Было проведено исследование пунктата костного мозга (миелограмма), которое показало полную аплазию эритроидного ростка, относительно расширенный нейтрофильный росток за счет содержания зрелых форм, и отсутствие признаков

лейкоза или миелодиспластического синдрома. Были исключены объемные образования тимуса (тимома). Антитела к парвовирусу В19, вирусу Эпштейна-Барр были отрицательными. Результат иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови: CD3 88,9% ($2,1 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/4 29,33% ($0,69 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/8 55,77% ($1,32 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD19 2,82% ($0,07 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD16+56 7,45% ($0,18 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD14/45 7,72% ($0,82 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/HLA-DR 18,66% ($0,44 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/TCR $\gamma\delta$ 7,91% ($0,19 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/TCR $\alpha\beta$ 81,79% ($1,94 \cdot 10^6/\text{мл}$). Таким образом, был установлен диагноз парциальной красноклеточной аплазии. Для лечения ПККА у данной пациентки был выбран препарат микофенолат-мофетил (Селлсепт, «Ф.Хоффманн-Ля Рош», Швейцария) в дозе 40 мг/кг в сутки (общая суточная доза 1500 мг). В течение трех месяцев на фоне терапии ММФ сохранялась ретикулоцитопения и уровень гемоглобина продолжал падать ниже 60 г/л, что требовало продолжения трансфузий эритроцитной массы каждые 3 недели. Через 3 месяца от начала монотерапии микофенолат-мофетилом была также увеличена доза преднизолона с заместительной (5 мг в сутки) до терапевтической - 70 мг (1.8 мг/кг) в сутки. Комбинированная терапия микофенолат-мофетилом с преднизолоном также была неэффективной - через три недели после последней гемотрансфузии уровень гемоглобина снизился с 100 до 59 г/л. Отсутствие клинико-лабораторного улучшения свидетельствовало о рефрактерности к терапии микофенолат-мофетилом, что повлекло за собой его отмену и назначение циклоспорина А в дозе 250 мг в сутки, что позволяло удерживать резидуальную концентрацию препарата на нижней границе «терапевтического коридора» 87 нг/мл. Доза преднизолона с момента отмены ММФ была вновь снижена до заместительной 5 мг в сутки. Через 4 недели от начала терапии циклоспорином уровень гемоглобина повысился до 100 – 105 г/л и в течение года поддерживался на стабильном уровне без необходимости в гемотрансфузии. Однако, отмечалось постепенное нарастание уровня мочевины с максимальным подъемом до 12.7 ммоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 40 мл/мин, повышение артериального давления по данным суточного мониторинга до 130/100 мм рт ст в дневные часы и до 120/85 мм рт

ст в ночные часы. При этом кистозные изменения в почках, выявленные за три года до манифестации ПККА, по данным УЗИ не прогрессировали. Почечная недостаточность и артериальная гипертензия были расценены как побочное явление терапии циклоспорином А на фоне минимально-эффективной дозы, что привело к решению снизить дозу циклоспоринона А вдвое и назначить циклофосфамид. Циклофосфамид вводился внутривенно в разовой дозе 500 мг (400мг/м^2) 1 раз в 3 недели. В течение трех месяцев наблюдения на фоне лечения циклофосфамидом уровень гемоглобина поддерживался на уровне 100 – 110 г/л, ретикулоциты 2%, осложнений от лечения отмечено не было. Концентрация циклоспоринона А (70 нг/л) на фоне 125 мг была значительно ниже терапевтической. При этом уровень мочевины сохранялся на уровне 10.5 ммоль/л при нормальном уровне креатинина 72 ммоль/л , сохранялась артериальная гипертензия с средними значениями АД в дневные часы 135/95 мм рт.ст., в связи с чем полностью отменен циклоспорин.

Результат иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови на фоне лечения CD3 87% ($0,43 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/4 30% ($0,15 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/8 53% ($0,26 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD19 2,82% ($0,07 \cdot 10^6/\text{мл}$), Treg = 1,2% (0,06), CD16+56 10% ($0,05 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/TCR $\gamma\delta$ 13 % ($0,19 \cdot 10^6/\text{мл}$), CD3/TCR $\alpha\beta$ 86 % ($1,94 \cdot 10^6/\text{мл}$).

Таблица 17. Результат иммунофенотипирования у пациентки с АПС 1 типа и ПККА

Показатель	значение		норма	
	%	$10^6/\text{мл}$	%	$10^6/\text{мл}$
Лейкоциты	-	8,3	-	4,5-11,0
Нейтрофилы	86	7,14	40-60	1,8-7,0
Моноциты	7	0,58	1,0-6,0	0,0-0,8
Лимфоциты	6	0,50	20-43	1,0-4,8
<i>Мембранный антиген</i>				

Показатель	значение		норма	
	%	10 ⁶ /мл	%	10 ⁶ /мл
CD3 (Т-лимфоциты)	87	0,43	60-83	0,7-1,8
CD3/4 (Т-хелперы)	30	0,15	52-69	0,4-1,1
CD3/8 (Т-цитотокс.)	53	0,26	27-46	0,3-0,8
Иммунорегуляторный индекс	0,6	-	1-2,5	-
CD19 (В-лимфоциты)	2	0,01	7,0-18	0,1-0,4
CD16 ⁺ 56 ⁺ (NK-клетки)	10	0,05	4,0-18	0,1-0,4
CD3/CD16+56 (NKT-клетки)	22	0,11	<10	-
Активированные Т-лимфоциты (CD3/HLA-DR)		0,00	3,0-8,0	0.0-0.8
T reg	1,2	0,006		0,005
CD3/TCRab *	86	0,37	83,0-97,0	0,6-1,7
CD3/TCRgd *	13	0,06	2,0-15,0	0,0-0,2

Через 12 месяцев успешного лечения режим введения циклофосфана был изменен с 400 мг/м² 1 раз в 3 недели на 400 мг/м² 1 раз в 6 недель, при этом уровень гемоглобина сохранялся в пределах 100 – 110 г/л. Нормализовались уровни креатинина (58 мкмоль/л) и мочевины (6.5 ммоль/л). Однако, через 5 месяцев состояние снова ухудшилось, на фоне снижения уровня гемоглобина и комбинированной цитостатической терапии развились инфекционные осложнения, сепсис, в результате которого пациентка умерла.

Приведенный нами клинический случай является описанием редкого проявления наследственного аутоиммунного заболевания, этиология которого известна, но патогенез до конца не ясен.

Парциальная красно-клеточная аплазия (ПККА) относится к чрезвычайно редким проявлениям АПС 1 типа, и была ранее описана лишь у трех пациентов [10, 89].

В одном из наиболее поздних описаний в 2007 году Bakrac M et al. сообщают об эффективности ММФ у пациентки с классическим течением АПС 1 типа и манифестацией ПККА в 32 года. Вне всякого сомнения, вследствие малой органной токсичности ММФ является привлекательным препаратом у пациентов с АПС 1 типа, и все резоны для назначения ММФ у описываемой пациентки были, особенно учитывая нарушение почечной анатомии, заставившие отдать предпочтение ММФ, а не циклоспорино А, выраженный лечебный эффект которого при аутоиммунной ПККА хорошо известен.

Тем не менее, ПККА у нашей пациентки оказалась резистентной к ММФ, что вынудило нас в итоге назначить циклоспорин А (CsA). Лечение CsA привело к достижению драматического положительного эффекта – повышению уровня гемоглобина до субнормальных цифр и отказу от гемотрансфузий. В то же время мы столкнулись с обычными побочными эффектами CsA – артериальной гипертензией и нарушением фильтрационной функции почек. Эти обстоятельства привели к решению постепенно отменить CsA и «передать эстафету» в лечении циклофосфамиду в стандартных «иммуносупрессивных» дозировках, что позволило поддерживать гематологическую ремиссию ПККА и нормализовать почечную функцию, однако лишь непродолжительное время. Очевидно, что выбор терапии ПККА является чисто эмпирическим и должен учитывать, как потенциальные механизмы и мишени действия иммуносупрессантов, так и сопутствующие нарушения функции органов.

Глава 4. Спектр мутаций в гене *AIRE*, выявленных в российской когорте пациентов с АПС-1

На сегодняшний день по данным базы данных мутаций в генах человека (Human gene mutation database, HGMD) было идентифицировано 117 разных мутаций в гене *AIRE*. Для каждой популяции характерны свои частые мутации. Мы установили частую мутацию для российской популяции, а также обнаружили дополнительно 10 новых патогенных мутаций, не описанных прежде в базе данных мутаций в генах человека. Мутации были найдены на всем протяжении гена, затрагивали все экзоны. Референс, по которому записаны замены нуклеотидов - [NM_000383.2](#).

Для генетического анализа были доступны образцы ДНК 128 пациентов (256 хромосом). Мутации были найдены в 245 хромосомах. У всех обследованных пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа была найдена мутация хотя бы в одном аллеле. В одиннадцати хромосомах у одиннадцати пациентов нам не удалось обнаружить вторую мутацию. Каждый из одиннадцати пациентов имел минимум один основной клинический признак заболевания, и десять из одиннадцати пациентов имели высокий индекс аутоантител к омега-интерферону. Анализ вариаций числа копий генов (англ. Copy number variation, CNV) был проведен у всех одиннадцати пациентов, и ни у одного из них мутации во втором аллеле также не были выявлены этим методом.

Всего было выявлена 21 мутация, десять из них (p.R8L, p.L13P, p.A58V, p.Q94*, p.S185*, p.L221*, p.Gly274Alafs*104, p.C434*, p.A399Pro, p.A500Profs*21) описаны впервые в нашем исследовании. Мутации равномерно были распределены по гену, в каждом из экзонов, кроме двух последних 13 и 14, были найдены мутации. Больше по числу мутаций было выявлено в первых двух экзонах 1 и 2, в том числе вторая по частоте встречаемости мутация с.173C>T. Тогда как самая частая мутация, с.769C>T, расположена в 6 экзоне.

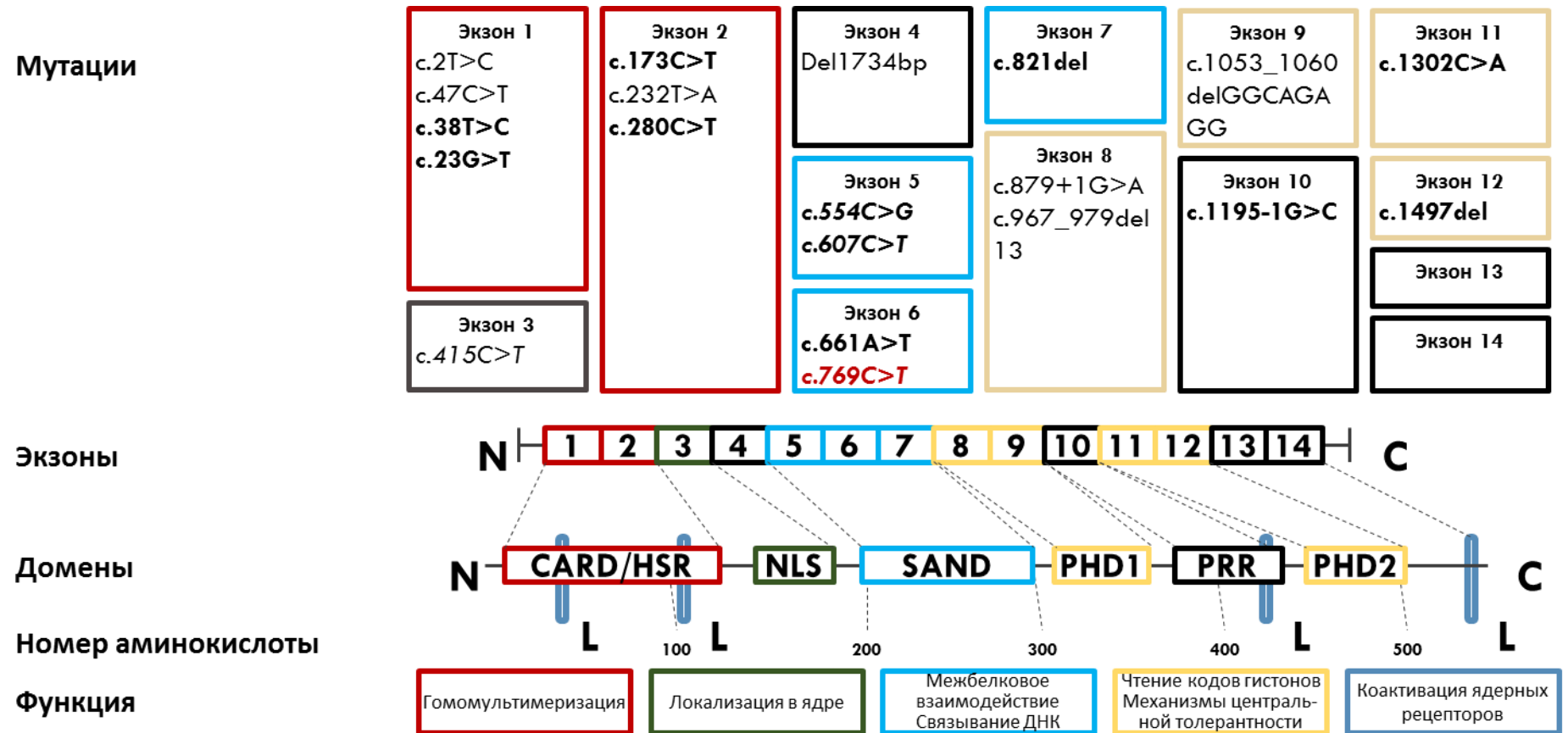


Рисунок 24. Спектр мутаций в гене *AIRE*, выявленных у российских пациентов

4.1. Известные мутации

Мутация p.R257* (c.769C>T) в 6 экзоне была обнаружена у 115 пациентов, в 197 аллелях (76%), и была самой частой мутацией в нашей когорте пациентов. У 81 пациента данная мутация была выявлена в гомозиготном состоянии (162 хромосомы), у 35 в гетерозиготном состоянии (35 хромосом).

Таким образом, исследование гена *AIRE* на относительно большой когорте российских пациентов подтверждает данные исследования, проведенного нами ранее на когорте в три раза меньшей (44 пациента), что самой частой мутацией в РФ является p.R257* (c.769C>T).

Мутация p.R257* (c.769C>T) приводит к замене цитозина на тимин в положении 769, что приводит к замене аргинина на стоп-кодон и синтезу укороченного белка (без двух PHD1 и PHD2, и PRR доменов), затрагивает эволюционно высококонсервативную область белка в концевой части SAND домена.

Данная мутация является также самой частой в финской, польской и словенской популяциях.

Миссенс-мутация p.T16M в нашей когорте была обнаружена в шести аллелях у шести пациентов из шести семей, во всех случаях - в гетерозиготном состоянии. Данная мутация приводит к замене треонина на метионин и нарушению структуры в высококонсервативной области HSR-домена, является патогенной по результатам Polyphen тестирования и описана ранее у пациентов с АПС 1 типа в разных популяциях. У четырех из шести пациентов с данной мутацией во втором аллеле гена *AIRE* была выявлена частая мутация p.R257*, у одного пациента – не описанная ранее делеция p.821delG, у одного пациента – миссенс-мутация p.K83E. Клинических особенностей, характерных для носителей мутации p.T16M и отличающих этих пациентов от других, мы не обнаружили.

Делеция c.967-979del13bpCTGTCCCCTCCGC (Leu323Serfs*51) 13 пар нуклеотидов в 8 экзоне, которая затрагивает домен цинковых пальцев PHD2,

обнаружена в пяти хромосомах у пятит пациентов, во всех случаях в гетерозиготном состоянии. Данная делеция является частой мутацией в нескольких Европейских популяциях – в Норвегии, Великобритании, Ирландии и США [29, 49, 33].

Таблица 18. Мутации, ранее известные, выявленные в гене AIRE в российской когорте пациентов с АПС 1 типа

Число аллелей	Нуклеотидная замена ¹	Аминокислотная замена	Домен	Экзон
1	c.2C>T	p.M1T	CARD	1
6	c.47C>T	p.T16M	CARD	1
2	Del1734bp	IVS1_IVS4	CARD, SAND, PHD1	1-4
5	c.232T>A	p.W78R	CARD	2
2	c.415C>T	p.R139*		3
197	c.769C>T	p.R257*	SAND	6
1	c.832G>A	p.E298K	PHD1	8
1	c.905G>A	p.C302Y	PHD1	8
1	c.879+1G>A	-		8
5	c.967-979del13bp	p.Leu323sefs*51	PHD1	8
1	c.1053_1060delGGCAGAGG		PHD1	9

¹ референс, по которому записаны замены нуклеотидов - NM_000383.2.

4.2. Новые мутации

Таблица 19. Новые мутации, выявленные в гене *AIRE* в российской когорте пациентов с АПС 1 типа

Число аллелей	Нуклеотидная замена ¹	Аминокислотная замена	Домен	Экзон
1	c.23G>T	p.R8L	CARD	1
1	c.38T>C	p.L13P	CARD	1
10	c.173C>T	p.A58V	CARD	2
1	c.280C>T	p.Q94*	CARD	2
1	c.554C>G	p.S185*	SAND	5
1	c.661A>T	p.L221*	SAND	6
1	c.821del	p.Gly274Alafs*104	SAND	7
2	c.1195G>C	p.A399Pro	Между PHD 1 и 2	10
1	c.1302C>A	p.C434*	PHD2	11
2	c.1497del	p.A500Profs*21	C-terminal	12

¹ референс, по которому записаны замены нуклеотидов - NM_000383.2.

Второй по частоте в российской когорте оказалась новая миссенс-мутация **p.A58V (c.173C>T)**, которая была обнаружена в 10 хромосомах: у двух пациентов в гомозиготном состоянии и у шести – в гетерозиготном состоянии. p.A58V является миссенс-мутацией, при которой аланин заменяется на валин (Рисунок 25), локализована в домене CARD - участке гена, где расположены большинство известных миссенс-мутаций в гене *AIRE*, и является патогенной с высокой вероятностью по результатам проверки программами компьютерного предсказания патогенности (MutationTaster <http://www.mutationtaster.org/>, MutPred <http://mutpred.mutdb.org/>, PolyPhen2 <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

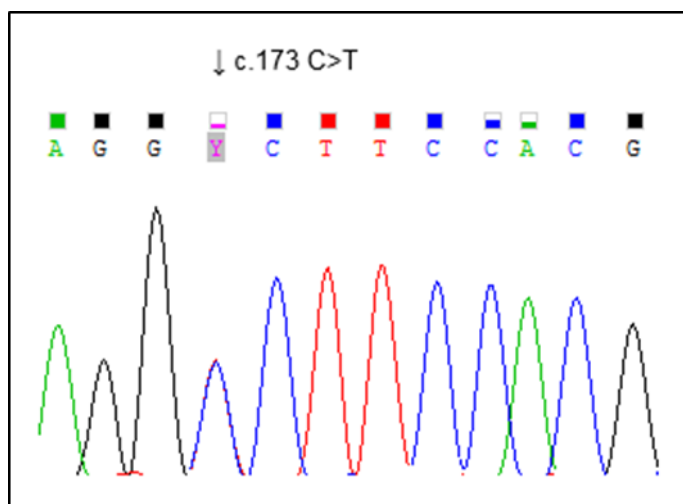


Рисунок 25. Миссенс мутация c.173C>T (p.A58V) в гене *AIRE*.

Данная мутация была выявлена у пациентов, проживающих в разных регионах России, русских по национальности, и ассоциации с другими этническими группами не наблюдалось. Клинических особенностей, которые бы отличали носителей данной новой мутации p.A58V от других пациентов, мы не обнаружили. Двое пациентов с гомозиготной мутацией p.A58V (мужчины, при последнем обследовании 21 и 43 года соответственно) имели классическое течение заболевания: классическую триаду основных компонентов, дебют ХКСК в возрасте до 5 лет, манифестацию ХНН и ГПП до 15 лет, из малых компонентов у обоих отмечались симптомы мальабсорбции, и у одного из пациентов - универсальная алопеция, манифестировавшая в 18 лет. У пяти пациентов из трех семей (среди них два брата и две сестры) мутация p.A58V выявлена в одном аллеле, а во втором аллеле у всех выявлена частая мутация p.R257*. У двух пациентов из разных семей отмечался поздний дебют заболевания, стартовавший с гипопаратиреоза после 15 лет, и «мягкое» олигокомпонентное течение. У обоих пациентов с поздним дебютом АПС-1 был установлен после целенаправленного обследования, проведенного в связи с установленным ранее АПС-1 у сибсов. При этом наблюдался внутрисемейный клинический полиморфизм, поскольку у сестры пациентки с поздним дебютом было классическое течение заболевания с манифестацией ХКСК в возрасте до трех лет, и развитием трех основных

компонентов до 15 лет, тогда как в другой семье с идентичным генотипом у обоих братьев наблюдалось нетипичное течение заболевания с изолированным гипопаратиреозом, который проявился тяжелым судорожным синдромом у одного из братьев в 3 года, а у второго брата выявлен на доклинической стадии в 15 лет при специальном обследовании в связи с болезнью брата.

Новая миссенс-мутация **p.R8L (c.23G>T)** была выявлена у одной пациентки в одном аллеле в сочетании с другой описанной ранее мутацией c.879+1G>A в другом аллеле. Данная замена не встречается в популяционных базах данных ExAC и 1000G, является высокопатогенной по данным программ предсказания патогенности.

Prediction **disease causing** **Model: simple_aae, prob: 0.99999004686277** ([explain](#))

Summary

- amino acid sequence changed
- protein features (might be) affected
- splice site changes

[hyperlink](#)

analysed issue	analysis result
name of alteration	no title
alteration (phys. location)	chr21:45705912G>T show variant in all transcripts IGV
HGNC symbol	AIRE
Ensembl transcript ID	ENST00000291582
Genbank transcript ID	NM_000383
UniProt peptide	O43918
alteration type	single base exchange
alteration region	CDS
DNA changes	c.23G>T cDNA: 150G>T g.192G>T
AA changes	R8L Score: 102 explain score(s)
position(s) of altered AA if AA alteration in CDS	8
frameshift	no
known variant	Variant was neither found in ExAC nor 1000G. Search ExAC
regulatory features	DNase1, Open Chromatin, DNase1 Hypersensitive Site H3K27me3, Histone, Histone 3 Lysine 27 Tri-Methylation Promoter Associated, Regulatory Feature, Promoter like regulatory feature
phyloP / phastCons	PhyloP PhastCons (flanking) 3.228 1

Рисунок 26. Результаты предсказания патогенности мутации p.R8L (c.23G>T)

Этническая принадлежность пациентки точно нам не известна, так как ребенок является усыновленным. На момент диагностики в 4,5 года у девочки имелись мальабсорбция и гипопаратиреоз, который манифестировал в 4 года судорогами на фоне жидкого стула. Судороги сначала были расценены как проявления эпилепсии, девочка получала противосудорожную терапию

депакином-хроно в течение 6 месяцев без выраженного положительного эффекта, судороги возникали на фоне лечения периодически, всего за шесть месяцев было три приступа генерализованных судорог. Через 6 месяцев был впервые измерен уровень кальция, который был существенно снижен (кальций ионизированный 0,44 ммоль/л при норме 1,1 – 1,29 ммоль/л), также отмечалось повышение уровня фосфора до 4,0 ммоль/л (при верхней границе 1,8 ммоль/л) и очень низкий паратгормон. Этот случай демонстрирует, что даже при очень низком уровне кальция в крови могут отсутствовать постоянные тяжелые клинические проявления в виде генерализованных судорог, что вводит в заблуждение врачей в оценке эффективности противосудорожной терапии, таким образом, уровень кальция при судорожном синдроме является обязательным исследованием. На фоне лечения препаратами альфакальцидола и кальция, подбора дозы альфакальцидола, уровень кальция нормализовался в течение одного месяца. В течение года наблюдения судороги не повторялись, других проявлений АПС-1 на момент последнего обследования в 5,5 лет не было выявлено. Однако, судить о тяжести клинических проявлений у данного пациента с новой мутацией будет возможно после более длительного наблюдения.

Новая миссенс-мутация p.L13P (c.38T>C), которая также располагается в CARD домене (Рисунок 27), была выявлена в одном аллеле в сочетании с частой мутацией p.R257* у пациента с классическим течением АПС-1 с манифестацией ХКСК и ХНН в возрасте до 15 лет, без признаков гипопаратиреоза на момент последнего обследования в 28 лет. Из дополнительных проявлений у него отмечались гипоплазия эмали и алопеция, он женат и имеет троих здоровых детей. Пациент по национальности считает себя ингушем (малочисленный народ Северного Кавказа, северокавказский вариант европеоидной расы), родился и проживает на территории Ингушетии.

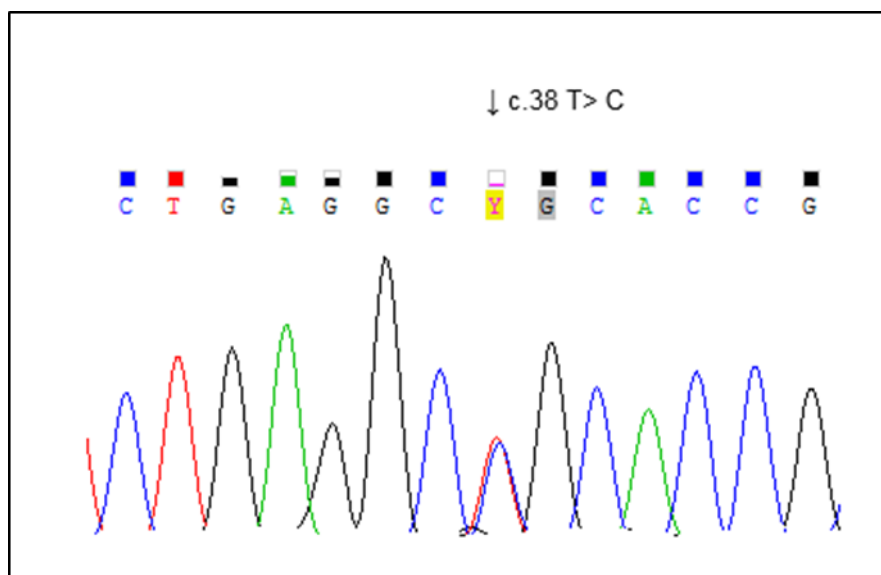


Рисунок 27. Миссенс мутация c.38T>C (p.L13P) в гене *AIRE*.

Новая миссенс мутация p.A399P (c.1195G>C), которая была обнаружена в 10 экзоне на границе 1 и 2 доменов «цинковых пальцев» PHD, имеет высокий индекс патогенности по данным компьютерных баз не встречается в популяционных базах данных ExAC и 1000G.

Данная мутаций была выявлена у одного пациента, белоруса по национальности, в гомозиготном состоянии. Пациенту на момент последнего обследования было 21 год, он имел классическое течение заболевания с манифестацией триады основных компонентов до 8 лет, а также имел дополнительно пернициозную анемию, универсальную алопецию и гипоплазию зубной эмали.

Четыре новых нонсенс-мутации p.Q94*, p.S185*, p.L221*, p.C434*, которые, очевидно, приводят к образованию укороченного белка и являются патогенными, были выявлены в нашем исследовании. Мутация p.Q94* в одном аллеле в сочетании с мутацией p.R257* во втором была выявлена у девочки с необычным течением заболевания. Манифестацией заболевания были признаки аутоиммунного гепатита и артралгии с полиморфной сыпью в 4,5 - 5 лет, затем

появились признаки ХКСК в 7 лет. Мать девочки по национальности русская, отец - армянин

Новая нонсенс-мутация p.Q94*, локализованная в CARD-домене и приводящая к образованию стоп-кодона (Рисунок 28), выявлена в гетерозиготном состоянии в комбинации с частой мутацией p.R257* у одной пациентки с необычным течением заболевания. Заболевание манифестировало с периодической лихорадки с кольцевидной эритемой и артралгиями в анамнезе в возрасте 3 - 4,5 лет и аутоиммунного гепатита в 5 лет. Диагноз был установлен после манифестации аутоиммунного гепатита, но первыми проявлениями заболевания были эпизоды кольцевидной эритемы с артралгиями и лихорадкой, а также грибовидные изменения ногтей, о которых ретроспективно вспомнили родители при опросе. Обследование впервые было проведено в связи с манифестацией гепатита в 5 лет. В 7 лет были обнаружены признаки гипоплазии эмали на постоянных зубах. При иммунологическом обследовании был выявлен высокий индекс аутоантител к омега-интерферону, альфа-интерферону, интерлейкину-22, к AADC (печеночный антиген), но незначительно повышенный уровень аутоантител к 21-ОН, отрицательный индекс антител к NALP5, SCC, TH, GAD, интерлейкина-17. Мать девочки по национальности русская, отец – армянин.

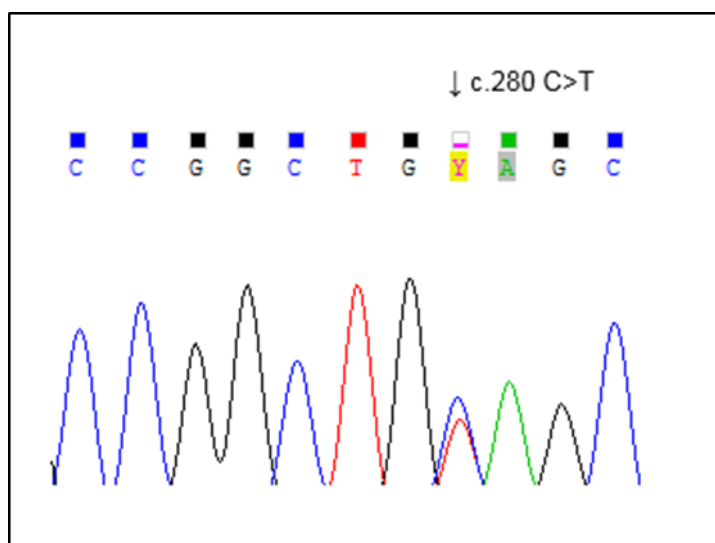


Рисунок 28. Нонсенс мутация c.280C>T (p.Q94*) в гене *AIRE*.

На основании этого клинического примера мы иллюстрируем практическое значение генетической диагностики АПС 1 типа на ранних этапах развития болезни у пациентов без эндокринных нарушений и возможности применения методов исследования аутоантител для подтверждения диагноза и прогнозирования манифестации других компонентов. Отсутствие орган-специфических аутоантител к ткани надпочечника и околощитовидной железы при однократном измерении не может дать гарантии в том, что эти аутоантитела не появятся в будущем, и у пациента никогда не разовьется ХНН и ГПТ. Для того, чтобы сделать более точные выводы о сроках появления аутоантител до манифестации заболевания, необходимо провести многократное измерение индексов аутоантител в течение длительного периода наблюдения, и соотнести результаты с порядком и сроками манифестации компонентов. В рамках данной научной работы мы не имели возможности проводить многократно исследования аутоантител, однако, мы создали банк биообразцов, полученных от пациентов в течение многих лет наблюдения, и планируем оценить динамические изменения уровня аутоантител в нашем следующем исследовании.

Все варианты (новые миссенс-мутации) оценены как патогенные с высокой вероятностью, затрагивают эволюционно консервативную последовательность белка, и ни один из них не встретился в базах данных ExAC и 1000G - популяционных базах данных, в которых есть информация обо всех вариантах, найденных при секвенировании экзонов и геномов у человека. Это означает, что эти варианты встречаются крайне редко, и вероятнее всего не являются полиморфизмами.

Нонсенс-мутация p.S185* (c.554C>G), локализованная в 5 экзоне в домене SAND (Рисунок 29), там же, где и самая частая мутация, была обнаружена в одном аллеле в сочетании с частой мутацией p.R257* во втором аллеле. Пациент, у

которого была обнаружена данная мутация, считал себя русским по национальности.

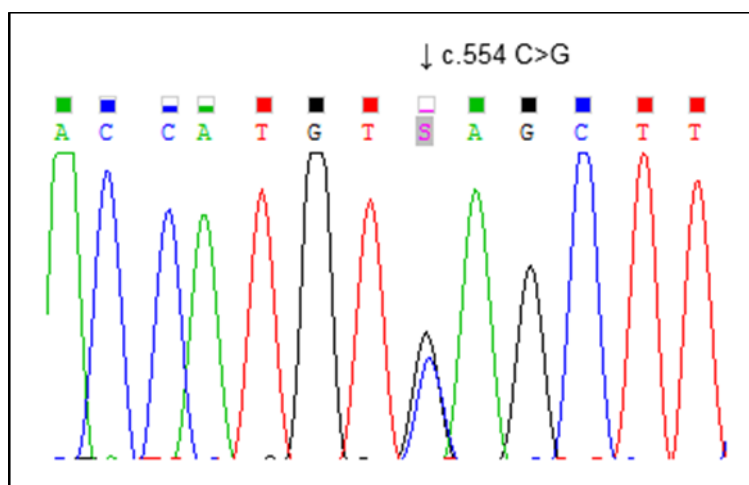


Рисунок 29. Нонсенс мутация c.554C>G (p.S185*) в гене *AIRE*.

Течение заболевание было «классическим», но относительно мягким, с развитием триады основных компонентов в возрасте до 19 лет (ХКСК был выявлен после манифестации гипопаратиреоза в 5 лет, а ХНН манифестировала только в 19 лет). Кроме того у пациента в 19,5 лет был диагностирован сахарный диабет 1 типа, но инициированная инсулинотерапия была затем приостановлена в связи с гипогликемиями, то есть отмечалась длительно существующая сохранная секреция инсулина (см. Главу 3, раздел Сахарный диабет). Пациент после 30 лет нарушал режим приема препаратов и умер в возрасте 33 лет от острого адреналового криза.

Нонсенс-мутация p.K221* (c.661A>T), локализованная в 6 экзоне также в домене SAND, там же, где и самая частая мутация, была обнаружена в одном аллеле в сочетании с частой мутацией p.R257* в том же аллеле (во втором аллеле не было найдено мутации).

Новая нонсенс-мутация с.1302 C>A (p.C434*), локализованная в 11 экзоне в домене цинковых пальцев PHD2, описана у одного пациента на одной хромосоме в сочетании с мутацией p.R257* у одной пациентки с классической картиной заболевания (Рисунок 30).

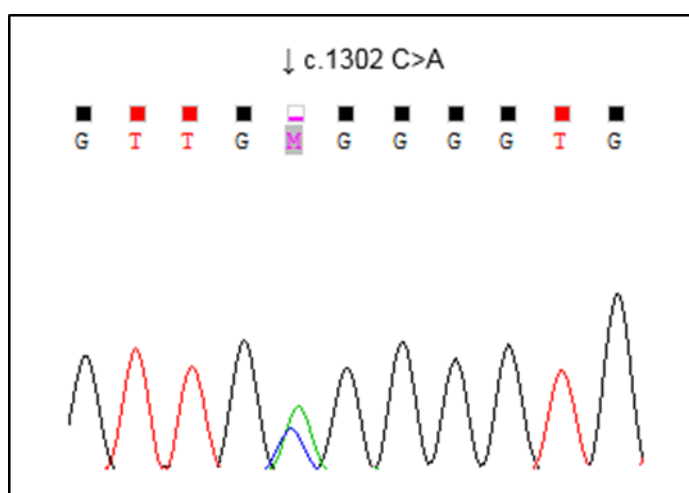


Рисунок 30. Нонсенс-мутация с.1302 C>A (p.C434*) в гене *AIRE*.

Делеция p.A500Profs*21 в 12 экзоне, приводящая к образованию укороченного белка, ранее не описанная, выявлена у одного пациента, азербайджанца по национальности, в гомозиготном состоянии. У мальчика было классическое течение заболевания, но первым проявлением заболевания была ХНН, манифестировавшая в 4 года, вслед за которой в 5 лет появились очаги алопеции, которые прогрессировали в течение года вплоть до тотальной алопеции, и одновременно с алопецией появились признаки ХКСК. При последнем обследовании в 13 лет выявлена гипоплазия зубной эмали, но ГПТ и других проявлений АПС 1 типа на тот момент не было выявлено.

Глава 5. Исследование аутоантител к интерферонам, цитокинам и орган-специфических аутоантител

С целью определения диагностической значимости исследования аутоантител к интерферонам 1 типа (омега-интерферону и альфа-2-интерферону) были исследованы сыворотки пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа, а также сыворотки пациентов с алопецией, витилиго, аутоиммунным гепатитом, изолированной ХНН и ГПТ и сыворотки здоровых родственников первого порядка пациентов с АПС 1 типа.

5.1. Аутоантитела к омега-интерферону

Нейтрализующие аутоантитела к омега-интерферону были случайно обнаружены в высоком титре у пациентов с тимомой и миастенией гравис [25197]. В связи с тем, что существует патогенетическая общность между пациентами с тимомой и пациентами с АПС 1 типа, которая связана с дефектом белка AIRE в обоих случаях, данные аутоантитела были исследованы у пациентов с АПС 1 типа и выявлены у подавляющего числа обследованных [97]. Эта находка позволила предположить, что определение аутоантител к омега-интерферону может стать одним из основных методов ранней диагностики АПС 1 типа. Однако, было необходимо подтвердить эту гипотезу на большей выборке.

Мы в настоящем исследовании впервые исследовали нейтрализующие аутоантитела к омега-интерферону в многочисленной когорте российских пациентов с АПС 1 типа.

Аутоантитела к омега-интерферону были исследованы у 109 пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа. Исследование проводилось одним из методов или двумя методами - методом радиоиммунного анализа РИА и методом, основанным на клеточной культуре НЕК-blue.

У 82 пациентов аутоантитела к омега-интерферону были исследованы методом, основанным на клеточной культуре НЕК-blue. У 81 пациента индекс

аутоантител был высоким (99%), и только у одного пациента индекс аутоантител был низким.

У 36 пациентов аутоантитела к омега-интерферону определялись методом РИА. Индекс аутоантител к омега-интерферону был выше порогового значения у 35 из 36 (98%) пациентов, и только у одного пациента индекс аутоантител был низким, при этом у этого же пациента при исследовании методом НЕК-blue индекс аутоантител к омега-интерферону был также низким.

Индекс аутоантител к омега-интерферону не отличался у пациентов в зависимости от возраста и в зависимости от длительности заболевания. Также не было отличий в значении индекса аутоантител у пациентов с одним компонентом, то есть с неполной олигосимптомной картиной заболевания, и у пациентов с большим числом компонентов.

Антитела к омега-интерферону также были определены у 97 пациентов без диагноза АПС 1 типа (52 с изолированной алопецией, 29 с ХНН, 5 с АИГ, 10 с витилиго) и 56 здоровых родственников первого порядка (родителей, сибсов). Антитела к омега-интерферону не обнаружены ни у одного пациента в этой группе.

Таким образом, была выявлена очень сильная взаимосвязь между положительным индексом аутоантител к омега-интерферону и наличием заболевания АПС 1 типа (критерий χ^2 Пирсона составил 257,9, $p < 0,01$). Взаимосвязи между течением заболевания, длительностью и наличием данных аутоантител не было, что говорит о том, что данный маркер может служить для диагностики АПС 1 типа как на ранней, так и на более поздней стадии заболевания.

Диагностическая чувствительность обоих методов определения аутоантител к омега-интерферону составила 100%, а специфичность 99%, диагностическая ценность, таким образом, составила 99,5%. ПЦПР составила 1,0, а ПЦОР 0,99.

5.2. Аутоантитела к альфа2-интерферону

Аутоантитела к другому подтипу интерферонов 1 типа – альфа-2интерферону – также были выявлены у пациентов с тимомой и АПС 1 типа в

других исследованиях, в связи с чем обсуждается роль данных аутоантител как маркеров заболевания, а исследование этих аутоантител в большой когорте является весьма актуальным. Мы впервые исследовали аутоантитела к альфа-2 интерферону у российских пациентов с АПС 1 типа.

Исследование проводилось методом радиоиммунного анализа РИА и методом, основанным на клеточной культуре НЕК-blue.

Определение индекса аутоантител к альфа2-интерферону было выполнено в сыворотках 81 пациента с АПС 1 типа, при этом в 36 образцах исследование было выполнено двумя методами, а в остальных 45 образцах только методом на основе клеточной культуры НЕК-blue. Во всех 36 образцах, в которых исследование выполнялось двумя методами результаты совпадали. У 91% пациентов (74/81) индекс аутоантител был высоким, у 5% (4/81) пациентов индекс аутоантител был низким, а у 3 из 81 значения индекса аутоантител были пограничными. Интересно заметить, что у всех семи пациентов с низким или пограничным индексом аутоантител к альфа2-интерферону был ГПТ, более того, у шести из семи пациентов ГПТ был первым проявлением заболевания.

Аутоантитела к альфа-2-интерферону также определялись в сыворотках 153 пациентов без диагноза АПС 1 типа с невыявленными мутациями в гене *AIRE*: с изолированной алопецией (52 пациента), ХНН (29 пациентов), с АИГ (5), с витилиго (10) и в сыворотках 56 здоровых родственников первого порядка (родителей, сибсов). Ни у одного из обследованных в группе без АПС 1 типа не было выявлено повышенного индекса аутоантител к альфа2-интерферону, что свидетельствует о высокой специфичности данного метода в диагностике АПС 1 типа.

Таким образом, отмечалась очень сильная взаимосвязь между положительным индексом аутоантител к альфа2-интерферону и наличием заболевания АПС 1 типа (критерий χ^2 Пирсона составил 204,4, $p < 0,01$).

Диагностическая специфичность аутоантител к альфа2-интерферону составила 100%, диагностическая чувствительность 91%, а диагностическая эффективность 95,5%. ПЦПР составила 1,0, а ПЦОР 0,96.

У пациента с низким индексом аутоантител к омега-интерферону также был низкий индекс аутоантител к альфа-2-интерферону. Клиническая картина заболевания у этого пациента была «неполной», и проявлений заболеваний у него был лишь ГПТ и гипоплазия эмали, но не было признаков ХКСК и ХНН на момент последнего обследования в 23 года. В гене *AIRE* была выявлена мутация p.R257* в гетерозиготном состоянии, а во втором аллеле была выявлена мутация p.R471C с неизвестной патогенностью. С наибольшей вероятностью, мутация p.R471C является полиморфизмом, о чем говорит несколько публикаций, где такая замена была найдена у пациентов с болезнью Аддисона и здоровых носителей. Исследование аутоантител к омега- и альфа-2-интерферонам было выполнено у этого пациента дважды в разных образцах крови, полученных в разное время с разрывом в несколько лет.

5.3. Аутоантитела к интерлейкину-22 (IL-22)

Аутоантитела к IL-22 были исследованы у 95 пациентов с АПС 1 типа. У 94% пациентов индекс превышал пороговое значение (90/95), а у 6% (5/95) был низким.

Надо отметить, что все пять пациентов с низким индексом аутоантител к IL-22 имели относительно легкое течение заболевания - олигосимптомное течение или медленно-прогрессирующее развитие заболевания. У всех пяти на момент диагностики присутствовал только гипопаратиреоз из трех основных компонентов, хронический кандидоз у двоих манифестировал позже - в 7 и в 23 года, у одного из них также имел место сахарный диабет, а у одного -алопеция. У одного из пациентов с низким индексом также определялись низкие индексы других аутоантител, в том числе к интерферонам. У четырех других были высокие индексы аутоантител к интерферону –омега, у троих – высокий индекс аутоантител к интерферону-альфа. Также интересно, что у троих из шести пациентов с низким

индексом аутоантител к IL-22 удалось обнаружить только одну мутацию в гене *AIRE*, вторая не была найдена.

Антитела к IL-22 также были исследованы у 59 пациентов без диагноза АПС 1 типа (20 пациентов с изолированной алопецией, 11 пациентов с изолированной ХНН, 4 пациента с изолированным ГПТ, 4 пациента с витилиго, 4 пациента с ХКСК, 16 родственников первого порядка пациентов с АПС 1 типа). У 19% (11/59) был выявлен повышенный индекс аутоантител к IL-22.

Таким образом, отмечалась очень сильная взаимосвязь между положительным индексом аутоантител к IL-22 и наличием заболевания АПС 1 типа (критерий χ^2 Пирсона составил 90,96, $p < 0,01$).

Учитывая данные других исследований о взаимосвязи между индексом аутоантител к IL-22 и наличием ХКСК в клинической картине, мы провели анализ взаимосвязи между этими двумя признаками. Из 95 обследованных у 75 был выявлен ХКСК, а у 20 ХКСК на момент последнего обследования не было. У 5 из 20 пациентов без ХКСК был низкий индекс аутоантител к IL-22, а у 15 пациентов был высоким. У всех 75 пациентов с ХКСК индекс аутоантител к IL-22 был высоким. В нашем исследовании обнаружена относительно сильная корреляция между наличием ХКСК и высоким индексом антител к IL-22 (критерий χ^2 Пирсона составил 14,7, $p < 0,01$, относительно сильная сила связи). Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител к IL-22 составила 100 %, а специфичность 25 %, диагностическая эффективность 0,625%. ПЦПР составила 0,83, а ПЦОР 1,0.

Учитывая наличие корреляции между индексом аутоантител к ИЛ-22 и ХКСК, аутоантитела к IL-22 могут служить косвенным маркером для прогнозирования ХКСК у пациентов с АПС 1 типа. Надо подчеркнуть, что признаки ХКСК манифестировали у пациентов в нашем исследовании на протяжении всего периода наблюдения. Учитывая, что в Финляндии, где наблюдается такая же частая мутация p.R257* в гене *AIRE*, как и в России, проявления ХКСК были выявлены у 100% пациентов с АПС 1 типа к возрасту 50-

60 лет, мы можем предполагать, что признаки ХКСК могут манифестировать в дальнейшем у пациентов с высоким индексом аутоантител к IL-22.

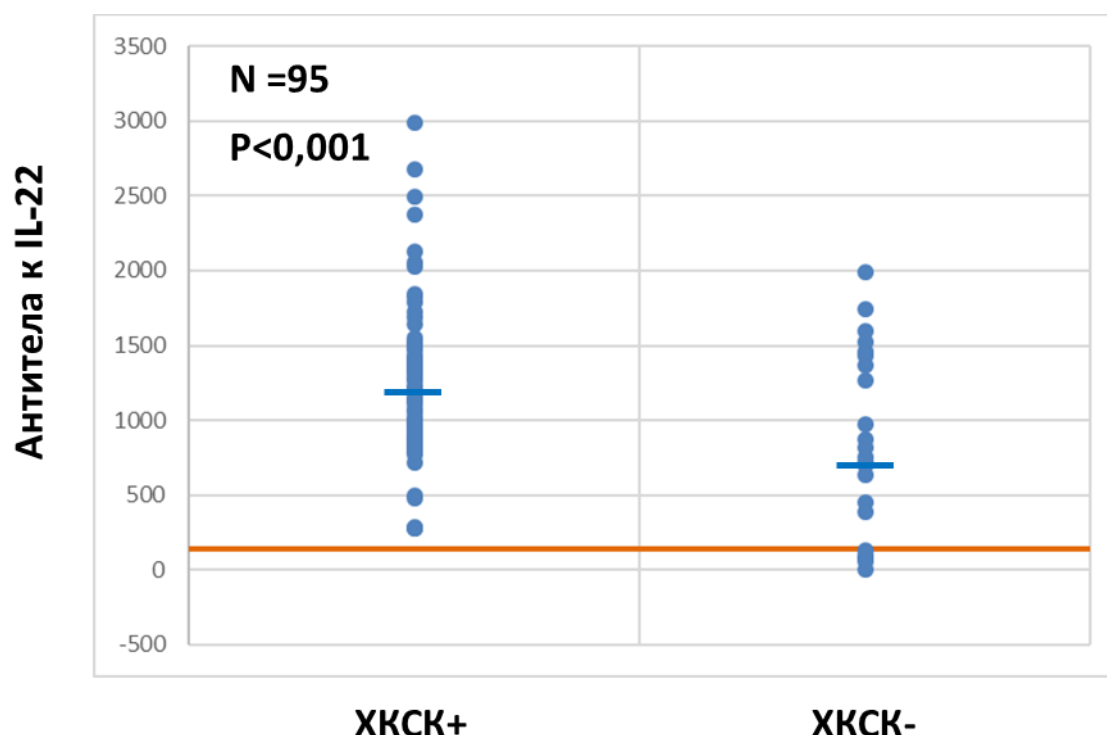


Рисунок 31. Аутоантитела к ИЛ-22 у пациентов с АПС 1 типа с ХКСК и без ХКСК

5.4. Аутоантитела к интерлейкинам-17F (IL-17F)

Аутоантитела к IL-17F были исследованы у 92 пациентов с АПС 1 типа. У 41% (38/92) пациентов индекс превышал пороговое значение, а у 59% (54/92) был низким.

У 72 пациентов были проявления ХКСК, из них только у 32 индекс аутоантител к IL-17F был высоким, а у 40 пациентов – низким. Среди 20 пациентов без ХКСК у 14 пациентов индекс аутоантител к IL-17F был низким, а у 6 – высоким.

Корреляции между высоким индексом аутоантител к IL-17F и наличием ХКСК оказалась слабой (критерий χ^2 Пирсона составил 1,35, $p > 0,05$, слабая сила связи). Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител к IL-17F для ХКСК составила 44 %, а специфичность 70 %, диагностическая эффективность 92 %. ПЦПР составила 0,84, а ПЦОР 0,26.

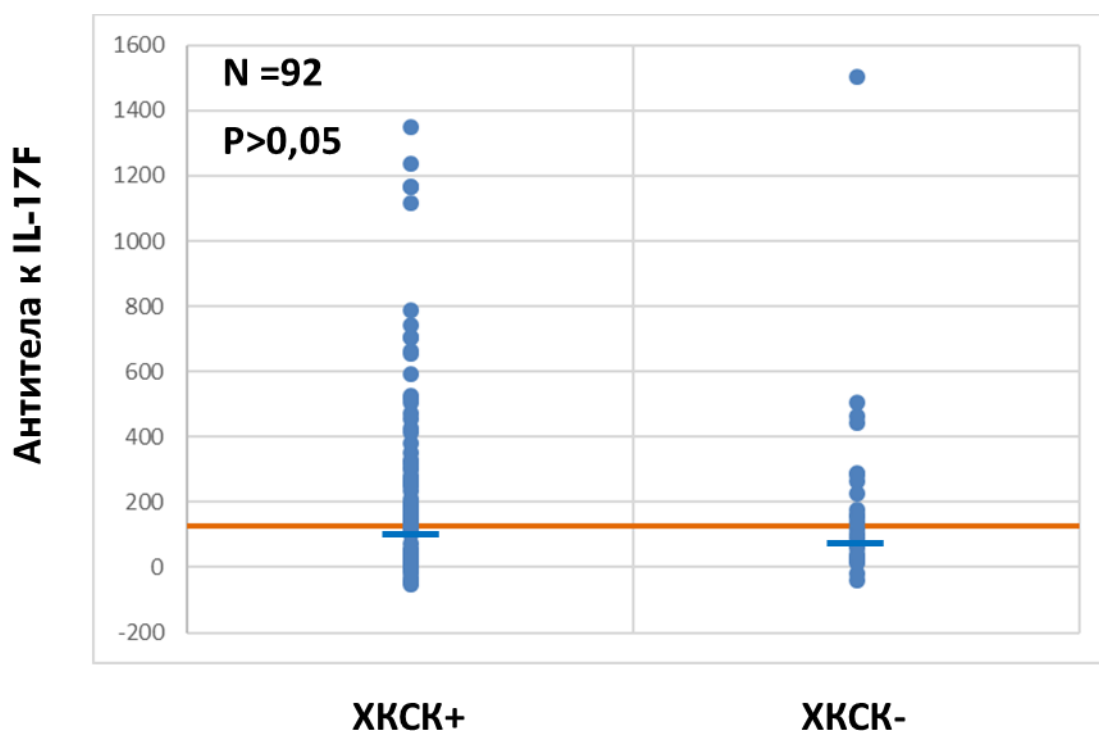


Рисунок 32. Взаимосвязь между высоким индексом аутоантител к IL-17F и наличием ХКСК

На основании наших данных данный вид аутоантител не может служить хорошим маркером для прогнозирования развития ХКСК.

5.5. Антитела к 21-ОН

Аутоантитела к 21-ОН были исследованы в 113 образцах у 103 пациентов с АПС-1 (у 10 пациентов в двух образцах, взятых в разное время с перерывом 2–8 лет). Индекс аутоантител был положительным у 75 пациентов (73%), из них на момент исследования у 58 была ХНН (77%), а у 17 пациентов (23%) не было ХНН. У шести из 17 пациентов без ХНН с высоким индексом аутоантител к 21-ОН за время наблюдения манифестировала ХНН через 6 месяцев - 8 лет (медиана 3 года) после выявления аутоантител, одна пациентка умерла от резкого ухудшения состояния на фоне вирусного заболевания, предположительно, от адреналового криза.

Среди тех, у кого индекс аутоантител к 21-ОН был низким (28 пациентов, 27%), у 9 человек (32%) на момент исследования была установлена ХНН, у 19 (68%) ХНН не было.

Была выявлена достоверная связь между высоким индексом антител к 21-ОН и наличием ХНН. Критерий χ^2 Пирсона составил 0,421, $p < 0,01$ что соответствует относительно сильной связи между ними [Рисунок 33] Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител к 21-ОН для ХНН составила 44 %, а специфичность 70 %, диагностическая эффективность 92 %. ПЦПР составила 0,84, а ПЦОР 0,26.

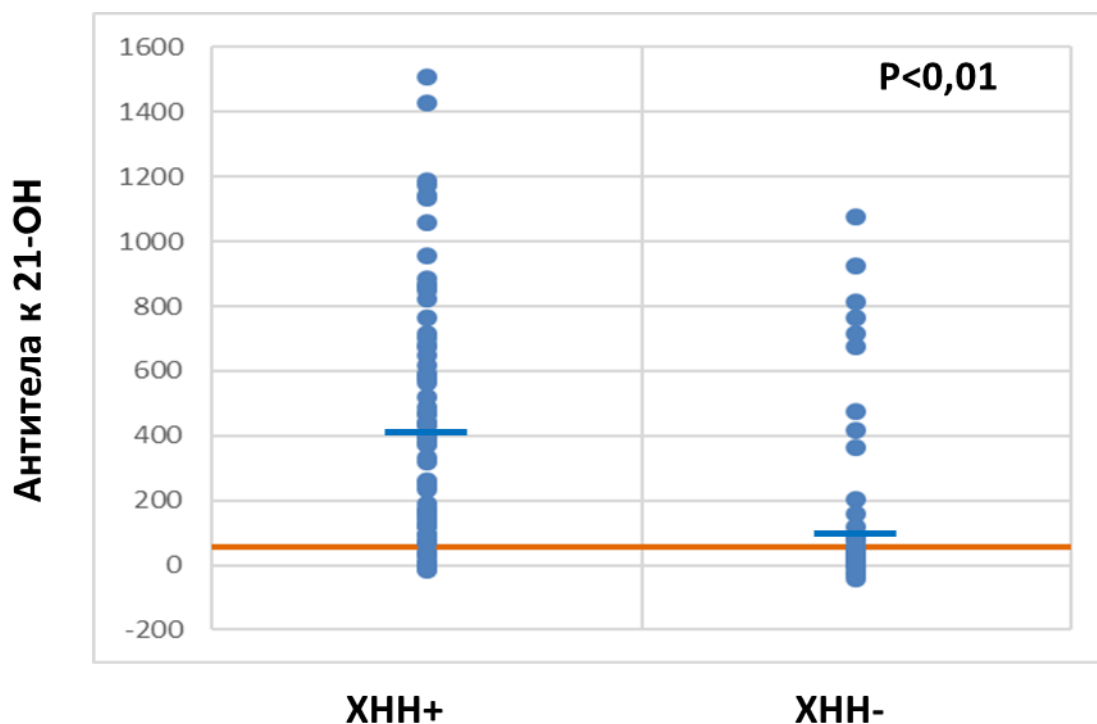


Рисунок 33 Взаимосвязь между высоким индексом антител к 21-ОН и наличием ХНН

Низкий индекс аутоантител к 21-ОН у 9 пациентов с ХНН был исследован в образцах крови, забранных через 5 – 16 лет (медиана 12 лет) после дебюта ХНН. У всех кроме одного пациента, у которых аутоантитела к 21-ОН исследовались дважды, результат был одинаковым. У одной пациентки в образце, полученном через 15 лет от момента манифестации ХНН индекс аутоантител был умеренно повышен (256), а в образце, взятом через 20 лет от момента манифестации ХНН

индекс аутоантител был отрицательным. Это свидетельствует о том, что постепенно уровень орган-специфических аутоантител снижается в зависимости от периода времени, прошедшего с момента манифестации. Такую тенденцию («ускользание» аутоантител) отмечали и другие исследователи как при АПС-1, так и при других аутоиммунных заболеваниях [259].

Ни у одного из 19 пациентов с низким титром аутоантител за время наблюдения (медиана 3,5 года; мин 2, макс 9 лет) признаков ХНН не было выявлено.

5.6. Антитела к SCC

Аутоантитела к SCC были исследованы у 103 пациентов с АПС-1 (всего 110 образцов, у 7 пациентов проводилось дважды в образцах, взятых в разное время). Положительный индекс аутоантител определялся у 60 пациентов (58%), из них у 49 (82%) была ХНН на момент исследования, а у 11 (18%) пациентов не было ХНН. У одной пациентки с положительным индексом аутоантител к SCC без ХНН также были высокие аутоантитела к 21-ОН, в 13 лет она умерла от вирусной пневмонии. У 43 пациентов (42%) индекс аутоантител к SCC был отрицательным, из них у 20 была ХНН, а у 23 не было ХНН на момент исследования. У троих пациентов с низким индексом аутоантител к SCC и без ХНН на момент исследования отмечалась манифестация ХНН позже в процессе наблюдения, у всех троих был высокий индекс аутоантител к 21-ОН.

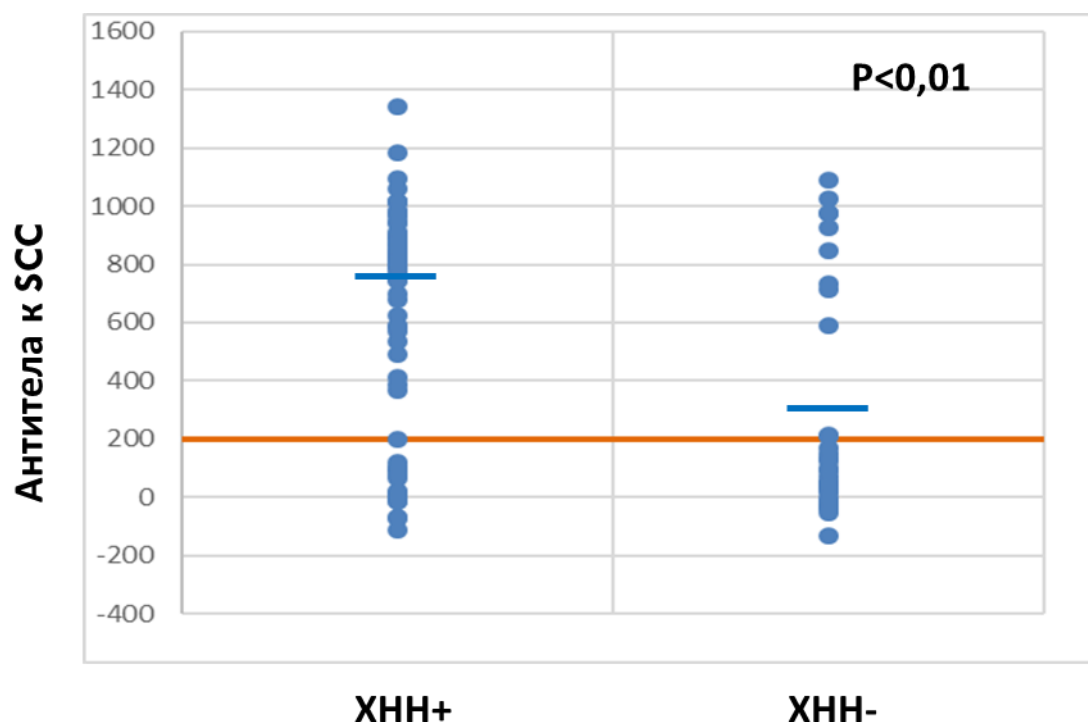


Рисунок 34. Взаимосвязь между высоким индексом антител к SCC и наличием ХНН

Аутоантитела к SCC были исследованы у 25 пациенток старше 15 лет, у 21 пациентки индекс аутоантител был высоким, а у 6 - низким. У 10 пациенток с высоким индексом на момент исследования было диагностировано преждевременное истощение яичников (ПИЯ), тогда как у 11 пациенток не было признаков ПИЯ. У 5 из 11 пациенток с положительным индексом аутоантител к SCC и без ПИЯ не было ХНН на момент исследования, у трех из пяти был высокий индекс аутоантител к 21-ОН. У трех пациенток с высоким индексом аутоантител к SCC в течение 2-5 лет наблюдения развилось ПИЯ.

У 6 пациенток индекс аутоантител к SCC был низким, из них у двух было ПИЯ. У 5 из 6 пациенток была ХНН. У одной пациентки с низким индексом аутоантител к SCC развилось ПИЯ через 2 года после исследования в возрасте 26 лет.

Была выявлена достоверная связь между высоким индексом антител к SCC и наличием преждевременного истощения яичников. Критерий χ^2 Пирсона составил 0,425, $p < 0,01$, что соответствует относительно сильной связи между ними.

Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител к аутоантител к SCC для ХНН составила 44 %, а специфичность 70 %, диагностическая эффективность 92 %. ПЦПР составила 0,84, а ПЦОР 0,26.

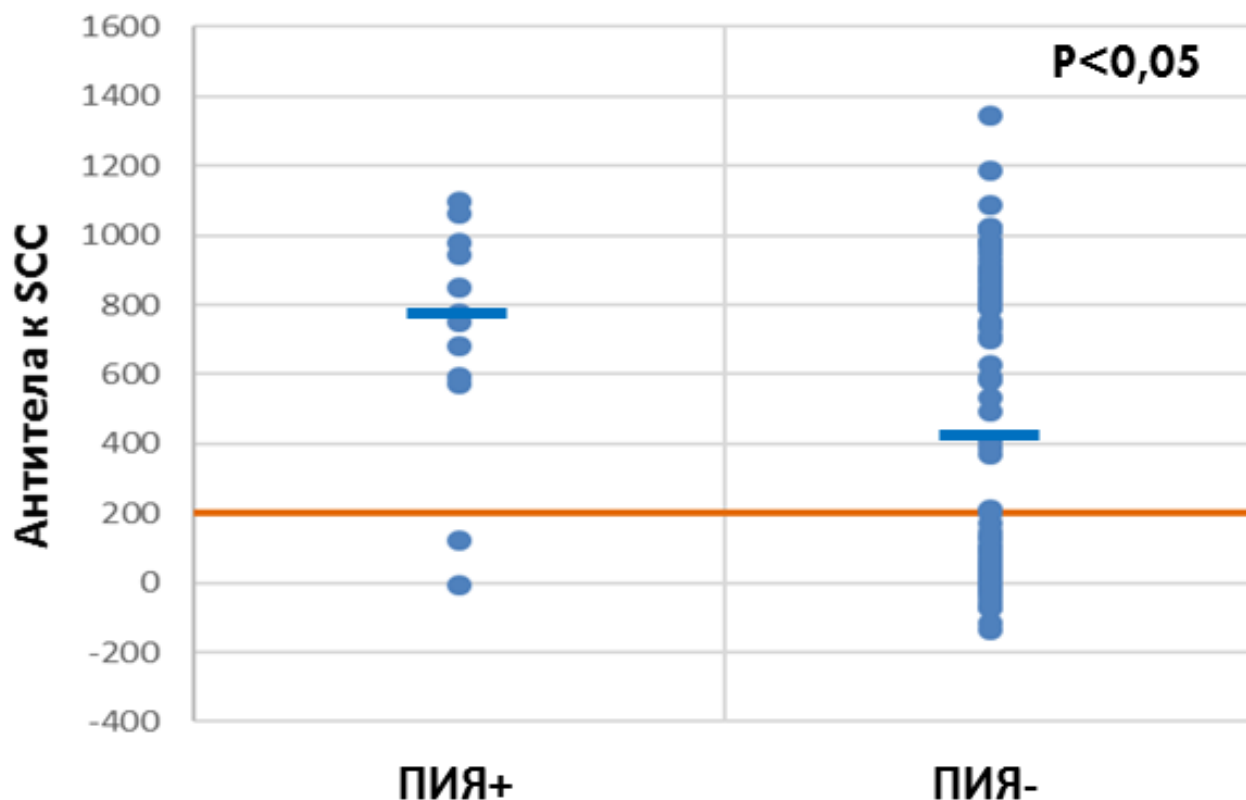


Рисунок 35. Взаимосвязь между высоким индексом антител к SCC и наличием ПИЯ

5.7. Аутоантитела к NALPS

Аутоантитела к NALP5 были исследованы у 102 пациентов с АПС-1 (всего 122 образца, у 20 пациентов исследование проводилось дважды в образцах, взятых в разное время). У 60 пациентов (в 80 образцах) индексы были выше порогового значения. Во всех случаях, когда антитела исследовались дважды в образцах, взятых у одного итого же пациента с перерывом во времени от 1 до 8 лет, индексы были выше порогового значения. Почти во всех образцах (56/60) с высоким индексом и наличием ГПТ диапазон значений колебался от 640 до 1340 при пороговом значении 65. У 8% пациентов (5/60) с высоким индексом антител не было ГПТ на момент забора образцов, у четырех повышение было менее чем в 2 раза, что можно считать слабоположительным (сомнительным) повышением. Ни у

одного из пяти пациентов за время наблюдения (медиана 5 лет, 2 – 12 лет) не манифестировал ГПТ.

У 40 (39 %) пациентов были низкие значения индекса антител к NALP5. У 26 пациентов был ГПТ, длительность течения ГПТ у пациентов с низким индексом составляла 7 лет [4-16]. У 16 пациентов не было ГПТ, за период наблюдения 2 – 12 лет (медиана 5 лет) ни у одного из них не появились признаки ГПТ.

Была выявлена достоверная связь между высоким индексом антител к NALP5 и наличием ГПТ. Критерий χ^2 Пирсона составил 0,421, что соответствует относительно сильной связи между ними (Рисунок 36).

Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител к NALP5 для ГПТ составила 67 %, а специфичность 73 %, диагностическая эффективность 70 %. ПЦПР составила 0,91, а ПЦОР 0,35.

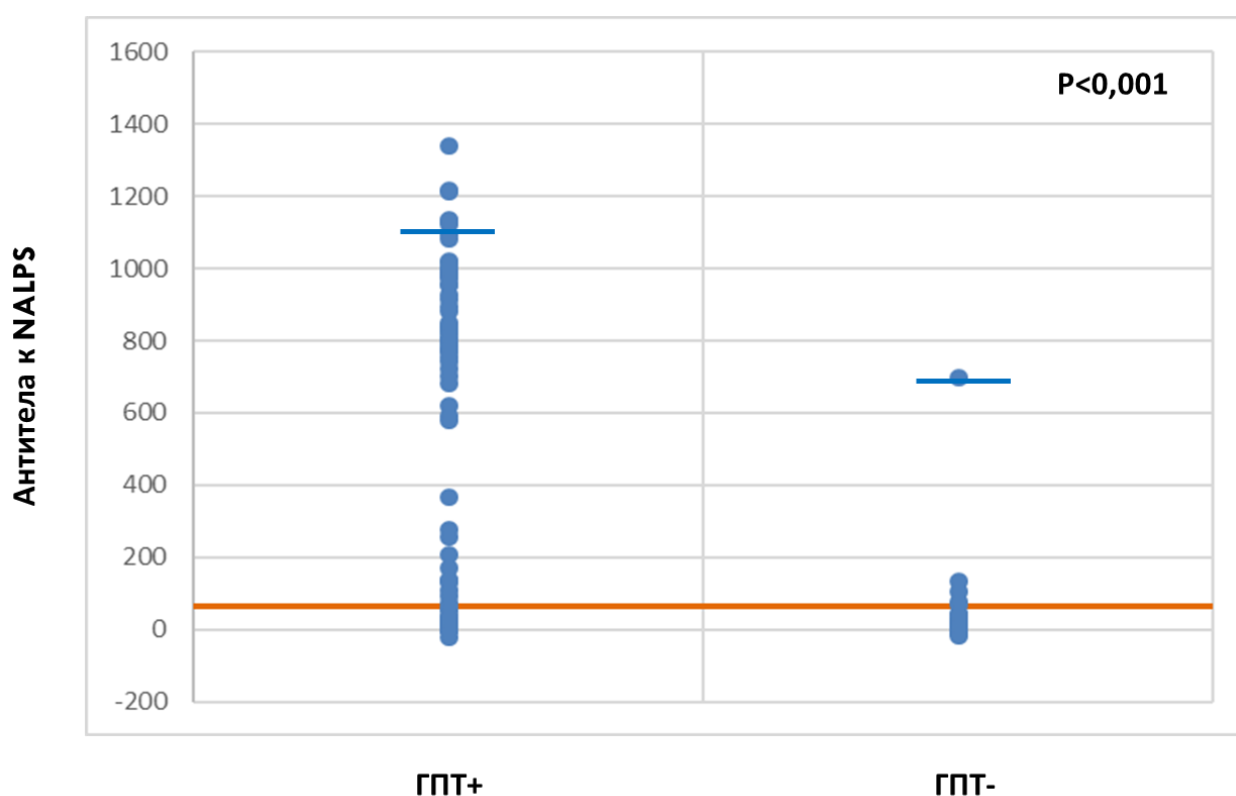


Рисунок 36 Взаимосвязь между высоким индексом антител к NALP5 и наличием гипопаратиреоза

Аутоантитела к NALP-5 также были исследованы у 110 пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями (алопеция, болезнь Аддисона, аутоиммунный

тиреоидит, витилиго, дефицит гормона роста) и у родственников первого порядка пациентов с АПС-1. В двух их 110 образцов индекс был выше порогового значения – одна пациентка была с витилиго и дефицитом гормона роста, другой пациент – с очаговой алопецией. При этом индексы были относительные низкие (70 и 91 при пороговом значении индекса 65), по сравнению с пациентами с АПС-1. Таким образом, можно считать эти значения слабopоложительными или сомнительными [Рисунок 36]

5.8. Аутоантитела к CYP1A2

Аутоантитела к CYP1A2 по данным других исследований являются специфическим маркером аутоиммунного гепатита (АИГ) у пациентов с АПС 1 типа. В нашем исследовании эти аутоантитела были исследованы у 90 пациентов с АПС-1. Из них у 13 пациентов на момент обследования был установлен АИГ. У 54 (60%) пациентов индекс аутоантител был низким, из них АГ был установлен у двух пациентов. У 36 пациентов (40%) индекс аутоантител был высоким, при этом у 11 был АГ. Таким образом, из 13 пациентов, имеющих АГ на момент исследования, у 11 был высокий индекс аутоантител к CYP1A2, а у двух - низкий. Надо отметить, что образцы крови пациентов с низким индексом были взяты через 14 и 11 лет после манифестации АГ. Была выявлена достоверная связь между высоким индексом аутоантител к CYP1A2 и наличием АИГ. Критерий χ^2 Пирсона составил 0,575, что соответствует относительно сильной связи между этими факторами [Рисунок 37]

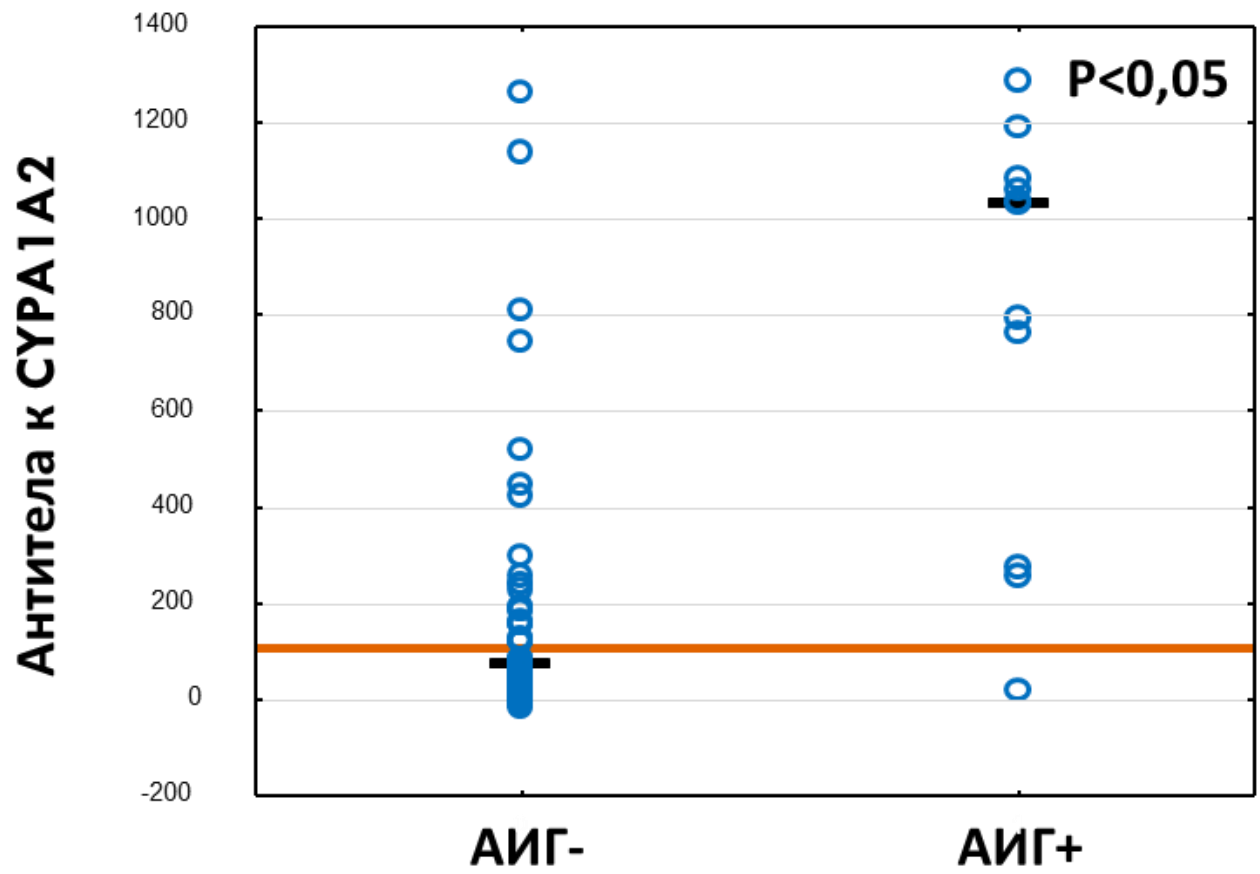


Рисунок 37 Взаимосвязь между антителами к СУР1А2 и наличием АИГ

5.9. Аутоантитела к AADC

Аутоантитела к AADC были исследованы у 104 пациентов с АПС-1, у 13 из них был АИГ (Рисунок 38). Рисунок 38. Взаимосвязь между антителами к AADC и наличием аутоиммунного гепатита. Положительный индекс был выявлен у 67 (64%) пациентов, из них у 12 был АИГ на момент обследования. Индекс ниже порогового значения определялся у 38 (36%) пациентов, из них лишь у одного пациента был АИГ, при этом в этом же образце индекс аутоантител к AADC был очень высоким. Была выявлена достоверная связь между высоким индексом аутоантител к CYP1A2 и наличием АИГ. Критерий χ^2 Пирсона при этом составил 0,218, что соответствует средней силе связи между этими факторами.

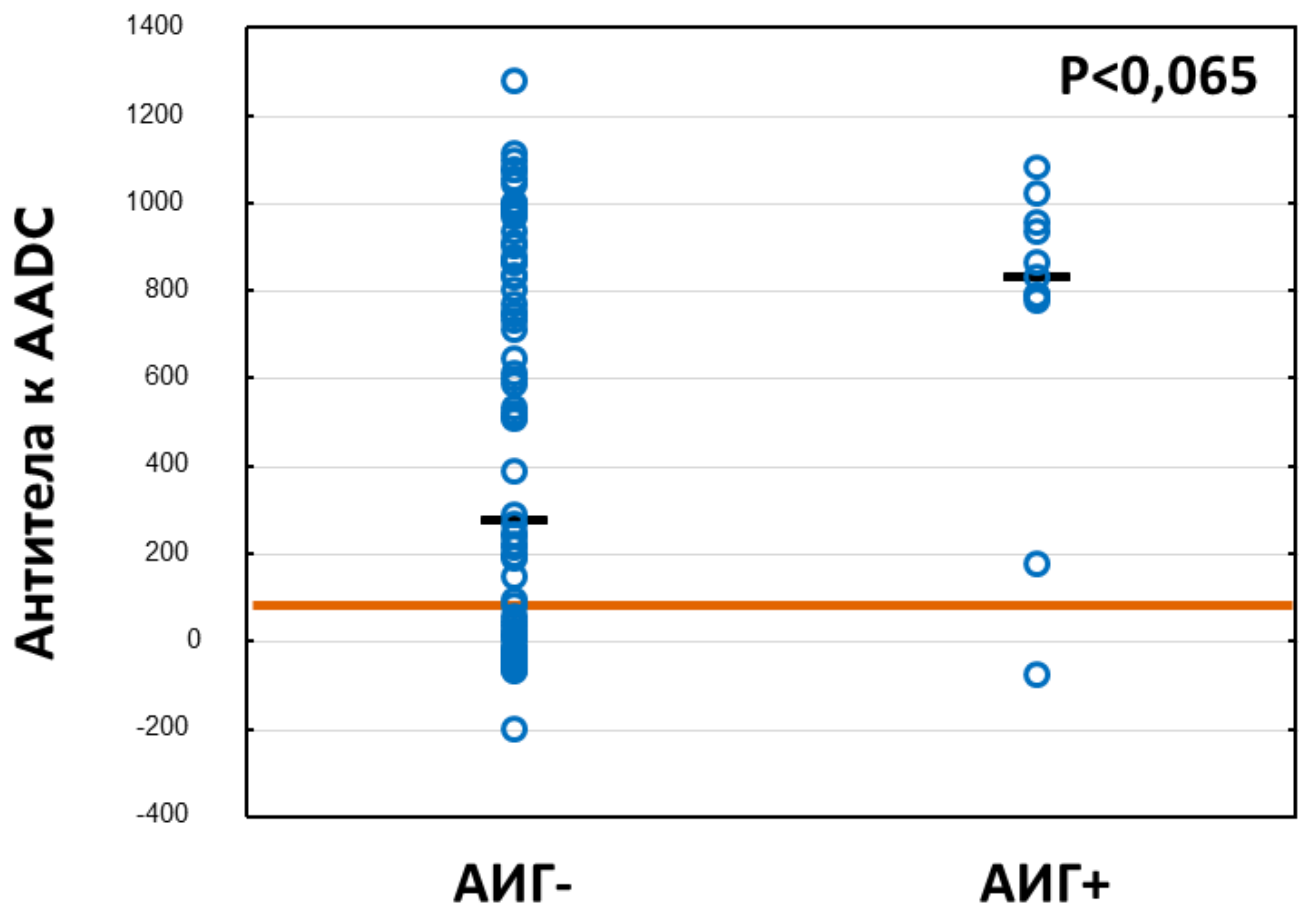


Рисунок 38. Взаимосвязь между антителами к AADC и наличием аутоиммунного гепатита

5.10. Аутоантитела к бета-клеткам поджелудочной железы и инсулину (GAD, ZnT8, IA2)

Мы исследовали аутоантитела к антигенам бета-клетки поджелудочной железы – глутамат декарбоксилазе (GAD), цинковому транспортеру (ZnT8), фосфатаза-подобному протеину (IA2), которые определяются в сыворотке пациентов с сахарным диабетом 1 типа, чтобы установить значение аутоантител к бета-клетке у пациентов с АПС 1 типа как маркеров развития сахарного диабета [156]. Надо отметить, что по данным литературы аутоантитела к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа ранее не исследовались, и нами были исследованы впервые [261].

Аутоантитела к GAD, ZnT8, ICA2 были исследованы у 44 пациентов (30 пациентов без СД и 14 пациентов с СД/НТГ).

Титр антител к GAD был положительным в 71% (10/14) у пациентов с СД, и у 30% пациентов с АПС 1 типа без СД (10/30).

Положительный титр аутоантител к ZnT8 был выявлен у 3% пациентов без СД (1/30) и 29% пациентов с СД (4/14). Чувствительность метода была 22 %, а специфичность 97%. Была выявлена относительно сильная связь между высоким индексом аутоантител к ZnT8 и наличием СД. Чувствительность метода составила 42%, а специфичность 66%.

Положительный титр аутоантител к IA2 был выявлен у 29% (4/14) пациентов с СД/НТГ, и не был выше референсного значения ни у одного пациента без СД. Чувствительность метода составила 22%, а специфичность 100%. Была выявлена связь между высоким индексом аутоантител к IA2 и наличием СД.

Таким образом, аутоантитела к ZnT8, IA2, GAD являются высокоспецифичными для СД (97%, 100% и 66%), но их чувствительность при этом была достаточно низкой (22%, 22%, 42%).

5.11. Аутоантитела к KCNRG

У семи пациентов отмечалось хроническое заболевание легких, в трех случаях причиной смерти была дыхательная недостаточность на фоне пневмонии.

KCNRG (potassium channel regulator protein, регулятор калиевых каналов) – антиген, который экспрессируется преимущественно в эпителии терминальных бронхиол. Аутоантитела к KCNRG были обнаружены у пациентов с АПС 1 типа и патологией легких, что позволило предположить, что данный вид аутоантител может служить иммунологическим маркером аутоиммунного поражения легких при АПС 1 типа.

По данным литературы у некоторых пациентов с АПС 1 типа развивается тяжелая патология легких - повторные пневмонии, интерстициальные пневмониты, бронхоэктатическая болезнь, хронические бронхиты, что приводит в ряде случаев к дыхательной недостаточности и даже является причиной смерти. У этих пациентов были обнаружены аутоантитела к KCNRG [115, 79], в связи с чем мы также исследовали сыворотки наших пациентов на наличия данного вида аутоантител.

Аутоантитела к KCNRG были исследованы у семи пациентов с хронической патологией легких: трое пациентов умерли от легочной недостаточности на фоне вирусной пневмонии (у одного из них были частые пневмонии в течение всей жизни), у двоих был установлен туберкулез легких, у троих был хронический обструктивный бронхит с частыми обострениями. одной пациентки была диагностирована также бронхоэктатическая болезнь на фоне хронического бронхита. Ни у одного пациента не была выявлена интерстициальная пневмония. У всех семи пациентов (7/7, 100%) индекс аутоантител к KCNRG был отрицательным, что не подтверждает данные предыдущих исследований о значении данного маркера в диагностике патологии легких у пациентов с АПС 1 типа.

Глава 6. Генно-иммуно-фенотипические корреляции

Мы не обнаружили взаимосвязи между определенными мутациями и клинической картиной заболевания или наличием определенного набора аутоантител.

В наше исследование было включено шестнадцать семейных случаев АПС 1 типа из восьми семей (по два сибса в каждой семье), из которых двое девушек являются монозиготной двойней. Также при анализе семейной истории установлено, что в трех семьях погибли дети в возрасте от 3 до 16 лет с диагнозами «менингоэнцефалит», «опухоль головного мозга», «полиорганная недостаточность», которые имели со слов родителей вероятные признаки компонентов АПС-1 - кандидоз слизистых и ногтей, судорожный синдром, аутоиммунный гепатит.

Полностью идентичной клинической картины с одинаковым «набором» компонентов и возрастом манифестацией мы не наблюдали ни в одной семье, в том числе и у монозиготной двойни [Таблица 20].

В некоторых семьях можно проследить определенные тенденции в развитии заболевания и степени тяжести, тогда как в других семьях наблюдается абсолютно разная картина и тяжесть заболевания у сибсов. В семьях №1 и №7 младшим сестре и брату диагноз был установлен только в возрасте 16 и 15 лет при специальном обследовании в связи с болезнью старших детей в семье. Тогда как манифестация заболевания у старших детей произошла в возрасте 1,5-4 лет, и к 15 годам у них уже сформировался симптомокомплекс с развитием нескольких компонентов. В обеих семьях старшие дети погибли в возрасте 22 лет (от пневмонии) и 24 лет (внезапная смерть во сне). За период наблюдения у младших детей (возраст последнего обследования 27 и 29 лет) по-прежнему отмечались олигосимптомность проявлений и относительно легкое течение заболевания. У младшей сестры в семье №1 на момент последнего обследования в 27 лет из компонентов заболевания имелись только гипопаратиреоз. При осмотре были

выявлены кандидозный стоматит, ангулярный хейлит и поверхностный гингивит, которые не беспокоили пациентку и активных жалоб не вызывали. Пациентка родила здорового ребенка от нормально протекавшей беременности.

Напротив, в семье №4 у двух братьев отмечалась очень сходная клиническая картина заболевания с развитием ХКСК и алопеции в возрасте до 15 лет и отсутствием эндокринных нарушений на протяжении длительного периода наблюдения (на момент последнего обследования братьям было 35 и 38 лет). Также у обоих братьев обнаружены только аутоантитела к омега-интерферону, альфа-интерферону, к IL-22. Аутоантитела к IL-17F были повышены только у одного брата, а остальные исследуемые аутоантитела (антитела к 21-ОН, SCC, AADC, NALP-5, TH, GAD) не определялись ни у одного из братьев [Таблица 20].

Таблица 20. Семейный клинический полиморфизм пациентов с АПС-1

Семья №	Сибс 1	Сибс 2	Генотип
Семья 1	ХКСК (1,5), ГПТ (4), ХАИТ (6), ХНН (8,5), Смерть (22)	ГПТ (16), ХКСК (27)	p.R257*/p.A58V
Семья 2	ГПТ (8) ХНН (10), тиреотропинома (10)	ГПТ(5), ХНН(6), ХКСК (7), ПИЯ (14), ГЗ (18)	p.R257*/p.R257*
Семья 3 (монозиготная двойня)	ХКСК (4), ГПТ (9), ХНН (9), алопеция (15), ПИЯ (19)	ХКСК (4), ГПТ (10), ХНН (10), Энтеропатия (12), ПИЯ (24), алопеция (18), ГЗ (24), гипокалиемия (12, 18, 26), Ретинальная дистрофия (26)	p.R257*/p.W78R

Семья №	Сибс 1	Сибс 2	Генотип
Семья 4	ХКСК (3), Алопеция (14)	ХКСК (2) Алопеция (13)	p.R257*/p.R257*
Семья 5	ГПТ (8), ГЭ (8), ХНН (12), ПИЯ (13)	ХКСК (0,3) ГПТ (6)	p.R257*/p.R257*
Семья 6	ХКСК(2), ХНН(5), ГПТ(3), АИГ(4)ТИН (6)	ХКСК(1), ГПТ(1)	p.R257*/p.R257*
Семья 7	ГПТ(4), Метаф.дисплазия (17), фиброма уха(11), мальабсорбция	Витилиго(10), ГПТ(15)	p.R257*/p.A58V
Семья 8	ГПТ (11) ХНН (27) СД (28)	ХКСК (0,1) ХНН (10)	p.R257*/p.R257*

Таким образом, на основании анализа течения заболевания у генетически идентичных сибсов можно сделать вывод о том, что при одинаковых дефектах в гене *AIRE* фенотипические проявления могут существенно отличаться. Таким образом, для АПС 1 типа характерен клинический внутрисемейный полиморфизм.

Иллюстрацией внутрисемейного полиморфизма является описание двух сестер из монозиготной двойни с АПС 1 типа.

6.1. Сестры с АПС-1 из монозиготной двойни

Две девочки родились от первой самостоятельной многоплодной беременности, неродственного брака, на 38 недели беременности. Родители были здоровы, у матери отмечалось с детства сходящееся косоглазие.

Сестра А

Сестра А родилась первая с весом 2600 г, ростом 45 см. До четырех лет никаких особенностей развития родители не замечали. Признаков кандидоза не было. В четыре года впервые появились изменения ногтей, и был диагностирован онихомикоз, по поводу которого она получала местную противогрибковую терапию без стойкого существенного эффекта. Общее самочувствие оставалось хорошим, судорог или других проявлений гипокальцемии не было. В возрасте 10 лет впервые отметили резкое ухудшение самочувствия в виде сильных болей в животе, слабости и потери сознания, гипотонии, в связи с чем она была госпитализирована в отделение реанимации. Была установлена острая надпочечниковая недостаточность на основании выявленной гиперкалиемии 6,9 ммоль/л и гипонатриемии 96 ммоль/л, назначена инфузионная терапия глюкокортикоидами. Во время этой же госпитализации была также выявлена гипокальциемия, и установлен гипопаратиреоз. Таким образом, в 10 лет после дебюта ХНН и ГПТ был установлен диагноз АПС 1 типа и назначена терапия преднизолоном (10 мг/сут), флудрокортизоном (кортинефф, 0,025 мг/сут), холекальциферолом (вигантол, 9000 Ед/сут) и препаратами кальция (450 мг/сут), которую девочка получала в течение нескольких лет. В Эндокринологический научный центр (ЭНЦ) девочка впервые поступила в возрасте 13 лет: помимо трех основных клинических компонентов АПС 1 типа других проявлений заболевания на тот момент выявлено не было. Была обнаружена осложненная катаракта, и по данным КТ головного мозга было обнаружено обызвествление подкорковых ядер головного мозга (синдром Фара), свидетельствовавшие о длительно существующей гипокальцемии. У девочки были выраженные признаки передозировки глюкокортикоидов – существенная задержка роста (SDS роста -4,36), матронизм, гипертрихоз на лице и спине, остеопороз поясничного отдела позвоночника (Z-score = -4,6). На фоне терапии холекальциферолом и препаратами кальция сохранялась гипокальциемия (0,6 ммоль/л) и гиперфосфатемия (3,61 ммоль/л), однако судорожного синдрома не было, так как ребенок по всей видимости был

адаптирован к такому низкому уровню кальция. Холекальцеферол был заменен на гидроксилированные формы витамина Д (альфакальцидол 2,25 мг/сут), а преднизолон был заменен на гидрокортизон (кортеф) в заместительной дозе 10 мг/м²/сутки. Пациентка продолжала наблюдаться и 1 раз в 6 - 12 месяцев проходила обследование в нашем центре.

Проявления кандидоза часто рецидивировали с поражением не только слизистой ротовой полости и ногтей, но и кожных покровов, что встречается по нашим данным и данным других стран очень редко у пациентов с АПС 1 типа (Рисунок 39). Пациентка практически в постоянном режиме получала системную противогрибковую терапии флуконазолом в дозе от 50 до 200 мг в сутки, а также разнообразную местную противогрибковую терапию. С учетом возможного аутоиммунного механизма кандидоза была назначена пробная терапия глюкокортикоидными мазями, на фоне которых наблюдалось полное исчезновение симптомов поражения кожи. В 23 года был выявлен грибковый эзофагит.

В 20 лет у пациентки появились признаки очаговой алопеции [Рисунок 39]. Однако в дальнейшем наблюдалось восстановление роста волос в очагах выпадения. После 23 лет новых очагов выпадения не наблюдалось у этой пациентки в отличие от ее сестры. Также у пациентки были проявления гипоплазии зубной эмали.



А



Б



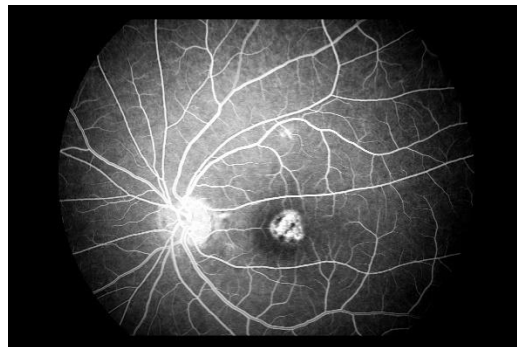
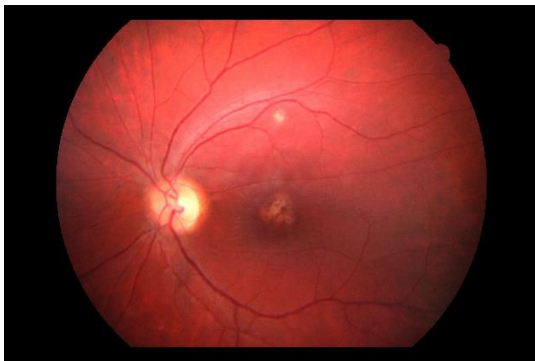
B



Г



Д



Е

Рисунок 39. Спектр проявлений АПС 1 типа у одной из двух сестер из монозиготной двойни

У девочки наблюдалось самостоятельное половое развитие с началом появления вторичных половых признаков в возрасте 14 лет (до этого момента был медикаментозный синдром Кушинга), менархе в 17 лет и регулярным менструальным циклом до 20 лет. Однако в 20 лет появились нарушения менструального цикла, выявлено резкое повышение уровней гонадотропинов (ЛГ до 40 мЕд/л и ФСГ до 60 мЕд/л), снижение уровня эстрадиола и АМГ, на основании чего было установлено преждевременное истощение яичников (ПИЯ), и назначена заместительная гормональная терапия.

В 21 год было впервые выявлено повышение печеночных ферментов АЛТ до 158 ЕД/л, АСТ до 185,3 ЕД/л, ГГТ до 153 ЕД/л. Антитела к антигенам печени не определялись. Учитывая повторно определяемое повышение трансаминаз, исключение вирусных гепатитов, а также наличие подтвержденного АПС 1 типа, у пациентки было заподозрено легкое течение аутоиммунного гепатита, но от биопсии печени с целью диагностики заболевания печени было решено временно воздержаться. В дальнейшем отмечалась нормализация уровня трансаминаз при длительном мониторинговании в течение 10 лет. Однако, морфологическое состояние печени невозможно оценить без биопсии печени.

Очень редким проявлением АПС-1 синдрома является пигментный ретинит, который был выявлен у этой пациентки в 26 лет. Признаки двусторонней осложненной незрелой катаракты были впервые обнаружены в 13 лет при первом обследовании в ЭНЦ, но хирургического лечения не проводилось в силу незрелости катаракты. В 25 лет зрение ухудшилось и появились показания к оперативному лечению, которое было выполнено в 26 лет на левом глазу, однако зрение не восстановилось, а на глазном дне были обнаружены признаки пигментной дегенерации сетчатки [Рисунок 39] с полной потерей зрения левым глазом.

В детском возрасте проявлений аутоиммунной не отмечалось. С 18 лет у девушки появились жалобы на запоры, боли в животе, в связи с чем было проведено специальное обследование и выявлен комплекс нарушений в ЖКТ: мегаколон, дискинезия желчевыводящих путей, антральный атрофический гастрит. Проводилось лечение ферментами поджелудочной железы, спазмолитиками, пробиотиками без значимого эффекта. Отмечались частые эпизоды гипокальцемии, что обуславливало необходимость повышения дозы альфакальцидола для нормализации уровня кальция крови. Периодически у пациентки отмечалась также и гиперкальциемия на фоне передозировки альфакальцидолом (кальций ионизированный 1.39 ммоль/л на фоне 3,5 мкг альфакальцидола), с чем на тот момент можно было связать наличие обстипации,

но далее запоры сохранялись и на фоне нормокальциемии. С 20 лет появились жалобы на частый жидкий стул, вздутие живота, ухудшение самочувствия, слабость, парестезии в области лица. Жидкий стул сохранялся и при нормализации уровня кальция. По данным ЭФГДС с биопсией была выявлена атрофия слизистой тонкой кишки и морфологическая картина субатрофии слизистой тонкой кишки, но признаков целиакии не было выявлено. Исследовались антитела к глиадину, уровень которых соответствовал норме - 4,19 МЕ/мл (норма 1-12).

Снижение уровня кальция в крови требовало постоянного повышения дозы альфакальцидола и препаратов кальция, но стабильного положительного эффекта достичь не удавалось. Была попытка заменить альфакальцидол на кальцитриол, но также без положительного эффекта. Потеря кальция с мочой была исключена на основании сниженной экскреции кальция на фоне гипокальциемии. Объяснением неэффективности терапии препаратами витамина Д в высокой дозе было наличие синдрома аутоиммунной энтеропатии и плохая абсорбция препаратов витамина Д и кальция из кишечника. Симптомы мальабсорбции не купировались на фоне терапии высокими дозам ферментов поджелудочной железы.

В возрасте 24 лет в связи с невозможностью достижения нормокальциемии, часто повторяющимся судорожным синдромом (спастические судороги ног, рук и мимических мышц) на фоне очень высокой дозы препаратов гидроксилированного витамина Д (20 мкг альфакальцидола в сутки), потребностью в частых внутривенных инфузиях препаратов кальция, после получения информированного согласия пациентки было принято решение о пробном назначении терапии генно-инженерным 1-34 паратгормоном (терипаратид). Выбор этого препарата был связан с отсутствием в России препарата 1-84 рекомбинантного паратгормона, который на данный момент одобрен FDA (Food and Drug Administration, США) для лечения гипопаратиреоза. На фоне введения терипаратида в стартовой дозе 20 мг/сут отмечалось повышение уровня кальция в первые дни от начала терапии. На 18 день от начала терапии у пациентки отмечались сильные боли в костях, купируемые нестероидными противовоспалительными препаратами, но через три

дня боли самостоятельно прошли и не возобновлялись в дальнейшем на протяжении всего периода трехлетнего наблюдения. Нормализация кальция была достигнута в режиме двукратного введения терипаратида в сутки (суточная доза составляла 40 мкг/сут). В дальнейшем для поддержания нормального уровня кальция в крови пациентке потребовалось увеличить дозу и кратность введения до трех инъекции терипаратида (60-80 мкг) в сутки. Контроль ионизированного кальция проводился 6 раз в сутки. Тем не менее, отмечалась гипокальциемия в ранние утренние часы, что было, вероятно, связано с тем, что терипаратид является короткодействующим препаратом. В связи с этим было решено поменять способ введения препарата на постоянную инфузию препарата при помощи инсулиновой помпы. С помощью постоянного подкожного введения терипаратида посредством инсулиновой помпы удалось добиться постоянной нормокальциемии в течение суток. Препараты альфакальцидола были постепенно полностью отменены с сохранением нормального уровня кальция в течение суток [Рисунок 40]. Эпизоды гипокальциемии в течение последних двух лет были связаны исключительно с снижением дозы терипаратида, которое девушка вынуждена была делать в связи с ограничением доступности препарата. На фоне терапии паргормоном уровень кальция в моче был в пределах нормы (4,08-5,8 ммоль/сут), что снижает риск нефрокальциноза в дальнейшем.

На протяжении длительного периода наблюдения у девушки отмечались также эпизоды гипокалиемии с снижением уровня калия до 2,5 ммоль/л при адекватной глюкокортикоидной и минералокортикоидной терапии, которые требовали инфузионной терапии препаратов калия в течение нескольких дней (от 3 до 7 дней). Гипокалиемия также может объясняться нарушением всасывания на фоне аутоиммунной энтеропатии. В возрасте 27 лет был эпизод тяжелой гипокалиемии с ухудшением самочувствия и признаками нарушения ритма сердечных сокращений. Эпизоды гипокалиемии сопровождалась также повышением артериального давления, которые требовали гипотензивной терапии - назначения ингибиторов АПФ (эналаприл). Однако передозировки

минералокортикоидов не было, так как доза флудрокортизона была очень низкой (0,025 мг/сут). Другим объяснением может быть мнимый избыток минералокортикоидов, который был описан у пациентов в финском исследовании.

Описание данного случая иллюстрирует мысль о том, что у пациентов с АПС 1 типа с тяжелым течением и множеством проявлений бывает очень трудно точно определить причину тех или иных нарушений, ухудшения состояния. Справляться с трудностями в ведении пациентов с АПС 1 типа помогает опыт, накопленный специалистами по этому заболеванию в мире, а также многопрофильная команда врачей.

На момент последнего наблюдения пациентка находится на терапии терипаратидом в дозе 40 мкг в сутки в режиме постоянного подкожного введения при помощи инсулиновой помпы, гидрокортизоном, флудрокортизоном, половыми стероидами (этинилэстрадиол и дросперинон), бисопрололом. Терапия гидрокортизоном и флудрокортизоном требует частой коррекции. Девушка ведет активный образ жизни, работает, занимается спортом.

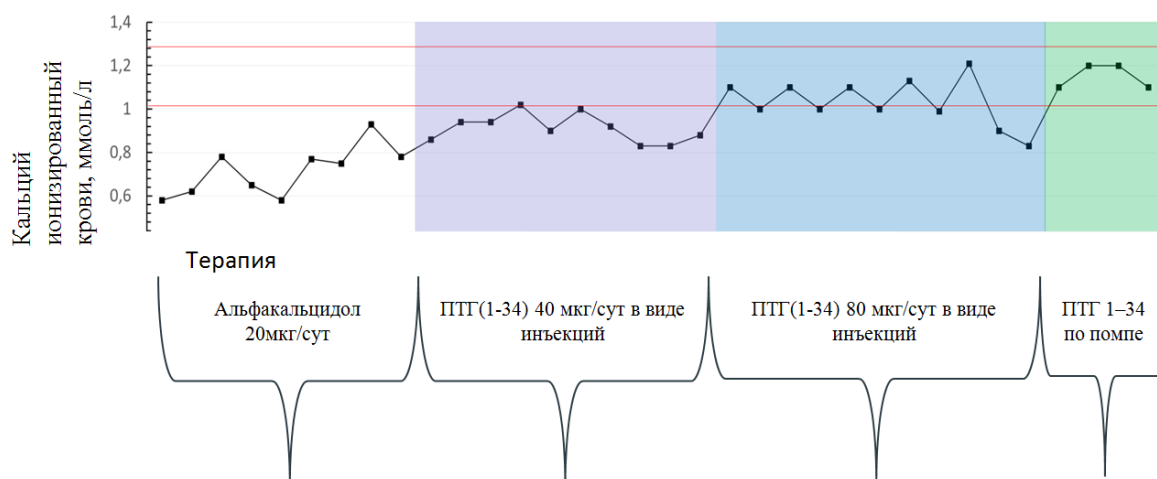


Рисунок 40 Уровень ионизированного кальция крови у пациентки на фоне разных схем терапии альфакальцитролом и паратгормоном

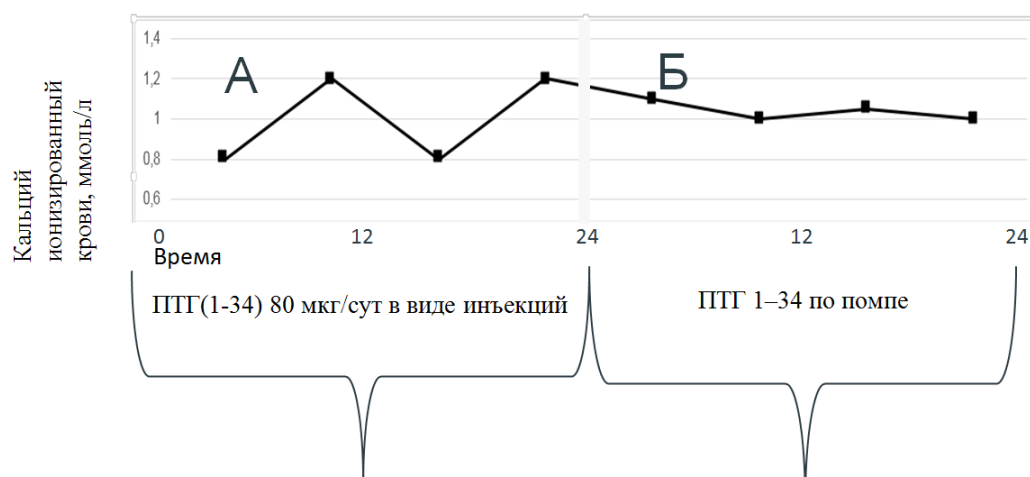


Рисунок 41 Уровень ионизированного кальция крови у пациентки в течение дня на фоне терапии ПТГ 1-34 в разовых инъекциях (А) и на помпе (Б)

Таблица 21. Манифестация компонентов АПС 1 типа у двух сестер из монозиготной двойни

Компоненты заболевания	Возраст манифестации (диагностики) у сестры А	Возраст манифестации (диагностики) у сестры Б
Хронический кожно-слизистый кандидоз	4	4
Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность	10	13
Гипопаратиреоз	10	5,5
Синдром мальабсорбции	20	нет
Очаговая алопеция	20	11
Первичный гипогонадизм	20	25
Гипоплазия зубной эмали	13	13
Пигментный ретинит	26	нет

Сестра Б

Девочка родилась вторая из двойни с весом 1800 г и ростом 45 см. С четырех лет заметили признаки хронического кандидоза слизистых и онихомикоз. В 5,5 лет после перенесенного менингита впервые был судорожный приступ, который был расценен как эпилепсия. Приступы повторялись несколько раз в месяц, был назначен фенobarбитал, однако, приступы повторялись. В 9 лет с явлениями острого адреналового криза девочка была госпитализирована, была установлена ХНН и назначена терапия дексаметазоном. В 11 лет появились признаки очаговой

алопеции. В 13 лет впервые девочки были обследованы в ЭНЦ, где обеим сестрам был установлен диагноз АПС 1 типа.

У обеих девочек отмечалась передозировка глюкокортикоидами (дексаметазоном) - матронизм, задержка роста, гипокальциемия. Были выявлены признаки осложненной катаракты обоих глаз и синдром Фара - кальцификаты базальных ганглиев. После уточнения диагноза в ЭНЦ была проведена коррекция терапии: назначена постоянная заместительная терапия препаратами гидроксилированного витамина Д (альфакальцидол), глюкокортикоидами (гидрокортизон), минералокортикоидами (флоринефф). Признаков энтеропатии и нарушения всасывания (диарея, запоры) у второй сестры никогда не было. Течение заболевания на фоне адекватной заместительной терапии было относительно стабильным по сравнению с сестрой. Никогда не требовалась инфузионная терапия для компенсации гипокальцемии, доза альфакальцидиола на протяжении более 15 лет наблюдения варьировала от 1 до 2,5 мкг в сутки, что мы можем объяснить отсутствием нарушения всасывания, которое присутствует в тяжелой форме у ее сестры. До 25 лет у девушки был регулярный менструальный цикл, но наблюдалось постепенное снижение овариального резерва (снижение уровня АМГ). Пациентка не могла забеременеть в течение нескольких лет брака. В 25 лет появились нарушения менструального цикла и повышение уровня ЛГ и ФСГ, был диагностирован первичный гипогонадизм на фоне ПИЯ, и назначена заместительная гормональная терапия.

Таким образом, у двух сестер с АПС 1 типа из монозиготной двойни отмечается достаточно тяжелое течение заболевания с манифестацией множества компонентов, но тем не менее, картина заболевания не полностью идентична, что говорит о том, что помимо мутаций в гене *AIRE* на течение заболевания влияют и другие факторы.

6.2. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями с неподтвержденным диагнозом АПС-1

В исследование также было включено 97 пациентов, у которых АПС 1 типа был заподозрен на основании сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний, в том числе одного из основных компонентов в сочетании с одним или несколькими малыми компонентами, а также у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, которые являются малыми компонентами при АПС-1 (алопеция, АИГ), но данный диагноз не был подтвержден генетическим исследованием.

Пациенты с очаговой алопецией

В рамках нашей работы было обследовано 53 пациента с очаговой алопецией, манифестировавшей до 12 лет. Из них у 16 имелось сочетание с ХАИТ, у пяти – с витилиго, у семи – с СД 1 типа, у одного – с изолированным дефицитом гормона роста, у троих – с болезнью Грейвса, у одной девочки имелось сочетание одновременно с болезнью Грейвса и системной красной волчанкой.

Среди семи пациентов с алопецией и сахарным диабетом 1 типа у трех отмечались выраженные признаки ониходистрофии (*Candida albicans* при бактериологическом исследовании не была выявлена), у одного пациента также имелись витилиго и аутоиммунный гипотиреоз.

В результате анализа родословных среди родственников первого порядка аутоиммунные заболевания наблюдались в двух семьях: у одного пациента отец также страдал алопецией и сахарным диабетом 1 типа, у второго пациента отец страдал рассеянным склерозом.

Индекс аутоантител к интерферону омега исследовался и был низким у всех 53 пациентов в этой группе.

Аутоантитела к IL-17 и IL-22 были исследованы у 20 пациентов, и у всех уровень этих аутоантител был ниже пороговых значений.

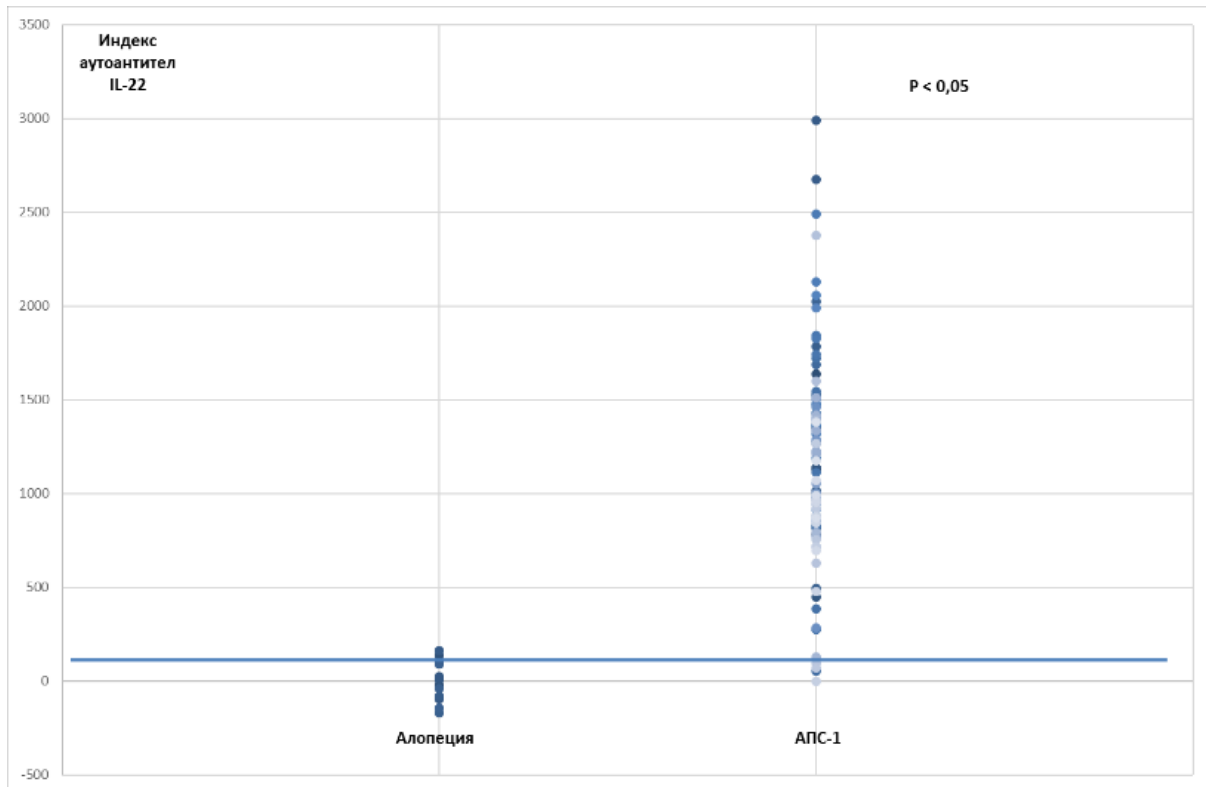


Рисунок 42. Индекс аутоантител к IL-22 у пациентов с алопецией и АПС 1 типа

Аутоантитела к 21-ОН были исследованы у 41 пациента, из них у 17 индекс превышал пороговое значение (41%), при этом только у девяти (22%) индекс был повышен более, чем в два раза, и только у двоих пациентов отмечалось значительное повышение (более чем в 5 раз). Ни у одного пациента на момент обследования не было выявлено признаков ХНН. У брата одной из пациенток со значительно повышенным индексом аутоантител к 21-ОН также было выявлено повышение этого показателя, признаков ХНН, алопеции или других аутоиммунных заболеваний у него не было обнаружено. Надо отметить, что среднее значение индексов были существенно ниже, чем у пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа или с изолированной ХНН [Рисунок 33].

Аутоантитела к SCC были исследованы у 32 пациентов с алопецией, только у двоих индекс был высоким. У одного из них также был повышен индекс аутоантител к 21-О, но в течение трех лет наблюдения за этими пациентами признаков надпочечниковой недостаточности обнаружено не было.

Аутоантитела к AADC были исследованы у 18 пациентов в этой группе, при этом у 5 пациентов индекс превышал пороговое значение. Ни у одного из них не было установлено аутоиммунного гепатита, однако у троих из пяти пациентов с высоким индексом в анамнезе было повышение печеночных трансаминаз, биопсия печени у них не проводилась.

Аутоантитела к NALP-5 были исследованы у 38 из 53 пациентов, ни у кого не было выявлено высокого индекса.

Пациенты с первичной ХНН

Было обследовано 29 пациентов с первичной ХНН, манифестировавшей после двух лет.

У всех мальчиков в первую очередь была исключена X-сцепленная адренолейкодистрофия на основании уровня ОДЦЖК (очень длинноцепочечных жирных кислот). Ни у кого из них не было признаков ХКСК или ГПТ на момент включения в исследование. У пяти из них был подтвержден диагноз АПС 1 типа на основании высокого индекса аутоантител к омега-интерферону и наличия мутаций в гене *AIRE*. Среди остальных 24 пациентов у 16 был выявлен высокий индекс аутоантител к 21-гидроксилазе, что подтвердило аутоиммунную природу ХНН. У пяти из них также был диагностирован хронический аутоиммунный тиреоидит и первичный гипотиреоз. У одной девочки также была установлена аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура. У троих пациентов был сахарный диабет 1 типа. У одного пациента наблюдалось сочетание ХНН с сахарным диабетом 1 типа, витилиго (витилиго также имелось у его родной сестры), первичным гипотиреозом на фоне ХАИТа.

Среди тех, у кого индекс аутоантител к 21-гидроксилазе был ниже порогового, у шести пациентов был установлен диагноз «врожденная гипоплазия надпочечников» и был выявлен дефект в гене *DAX-1*, у двух пациентов этиология ХНН не была установлена.

У одиннадцати пациентов с ХНН без АПС 1 типа был исследован индекс аутоантител к IL-22, у двух из них были выявлены повышенные индексы данных аутоантител: у одной пациентки с аутоиммунной ХНН и ХАИТ, у одного пациента с врожденной гипоплазией надпочечников в результате дефекта гена *DAX-1*. Это говорит о том, что несмотря на очень высокую чувствительность аутоантител к IL-22 к АПС 1 типа, этот метод не обладает высокой специфичностью.

Аутоиммунный гепатит

Было обследовано пять пациентов с АИГ с дебютом 5,2 года (2,2 – 12 лет), 3 девочки и 2 мальчика. У двух мальчиков также имелся сахарный диабет 1 типа. У одной девочки – тромбоцитопеническая пурпура, у другой девочки – неспецифический язвенный колит, у одной – ониходистрофия, долихосигма и хронический запоры. У этих пациентов не было обнаружено аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону. При исследовании гена *AIRE* мутаций также обнаружено не было. У одной пациентки выявлен полиморфизм с.1095+6G>C с неизвестной патогенностью (не является патогенной по результатам проверки программами компьютерного предсказания патогенности). Этим пациентам не был установлен диагноз АПС 1 типа.

Витилиго

Было обследовано 10 пациентов с витилиго. Из них у двух также был установлен ХАИТ, у одного – СД 1 типа, ХАИТ и энтеропатия, у троих – преждевременное истощение яичников (двое из них - мать и дочь), у одного пациента была болезнь Грейвса. Было выявлено три семейных случая витилиго - у матери и дочери в одной семье (у дочери также было преждевременное истощение яичников в 15 лет), у отца и сына в другой семье (у сына также была болезнь Грейвса), а также у брата и сестры в третьей семье (у брата также был ХАИТ с гипотиреозом, аутоиммунная ХНН, сахарный диабет 1 типа). Ни у одного из пациентов не было проявлений ГПТ или ХКСК. Ни у одного из них не было выявлено повышение индекса аутоантител к интерферону омега. Также были исследованы другие

аутоантитела: к интерферону альфа, к 21-ОН, к SCC, NALP-5, AADC, GAD, IL-F, IL-22. У двух пациенток было выявлено умеренное повышение индекса аутоантител к IL-22 (менее, чем в два раза, при том, что у пациентов с установленным АПС 1 типа значения индекса аутоантител к IL-22 превышают порог в 5-10 раз). У одной пациентки с преждевременным истощением яичников было отмечено повышение индекса аутоантител к IL-22, GAD, AADC, при этом индекс аутоантител к SCC был ниже порогового значения. У остальных пациентов не было выявлено повышение индексов исследованных аутоантител. Таким образом, этим пациентам не был установлен диагноз АПС-1.

Глава 7. Обсуждение и заключение

АПС 1 типа – очень редкое наследственное орган-специфическое аутоиммунное заболевание. Всего в мире описано около 400 пациентов с АПС 1 типа с того момента, когда первый пациент был описан в 1929 году английскими авторами Thorpe and Handley [141]. В нашем исследовании представлена когорта из 138 пациентов с АПС 1 типа. На данный момент — это самая большая серия наблюдений пациентов с данным заболеванием, описанная в мире. Оценить частоту встречаемости АПС 1 типа в России не представляется возможным, так как чрезвычайно трудно судить о количестве невыявленных случаев, и отсутствует российский национальный регистр пациентов с данным редким синдромом. Тем не менее, учитывая данные о частоте АПС 1 типа в странах Европы, которая составляет от 1:80.000 до 1:130.000 населения (в финской популяции частота выше и составляет 1:25000), можно предполагать, что в России количество пациентов с АПС 1 типа должно быть не менее 1000 человек. Это означает, что диагностика АПС 1 типа в России проводится недостаточно эффективно. Низкая выявляемость АПС 1 типа объясняется редкостью заболевания, разнообразием клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс разных органов и вариабельностью тяжести течения заболевания, что продемонстрировано в нашей работе. За последний год исследования было установлено 13 новых случаев АПС 1 типа. Это говорит о том, что выявляемость случаев АПС 1 типа существенно повысилась по сравнению с предыдущей декадой, что можно объяснить, как большей осведомленностью врачей о данном заболевании, так и внедрением нами в практику генетических и иммунологических методов диагностики.

Полагаясь на результаты нашего исследования, можно с уверенностью говорить о том, что клинических критериев диагностики недостаточно, чтобы выявлять АПС 1 типа у пациентов с поздней манифестацией основных компонентов, а также в случаях легкого, стертого и нетипичного течения заболевания. Методы генетической диагностики также не всегда позволяют

обнаружить мутации, так в 4% аллелей у пациентов с диагнозом АПС 1 типа не удалось обнаружить вторую мутацию, то есть подтвердить диагноз. Именно поэтому открытие, которое показало, что аутоантитела к омега- и альфа2-интерферонам очень специфичны для АПС 1 типа и могут служить для диагностики АПС 1 типа при отсутствии соответствия клиническим критериям, имеет чрезвычайно важное практическое значение. Также важно было повторить эти результаты на большом количестве пациентов, что мы и сделали. В нашем исследовании впервые в России были исследованы нейтрализующие аутоантитела к омега-интерферону и альфа2-интерферону у 109 пациентов с уже установленным АПС 1 типа, а также у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями и родственников первого порядка пациентов с АПС 1 типа. Результаты этого исследования подтвердили очень высокую чувствительность и специфичность данного метода и позволили определить важное место для этого метода в алгоритме обследования пациентов с подозрением на АПС 1 типа.

Мы выявили 23 разных клинических компонента АПС 1 типа, иллюстрируя чрезвычайно широкий спектр клинических проявлений. Практически все органы могут пострадать в результате дефекта гена *AIRE*. Большинство компонентов представляет собой заболевания, которые достаточно редко встречаются в популяции как изолированное заболевание. Чаще всего у наших пациентов проявлялись три основных компонента заболевания (ХКСК, ГПТ, ХНН), что соответствует данным, полученным в других исследованиях. Спектр и число проявлений, которые наблюдались у каждого пациента, существенно отличались: зарегистрировано от одного до двенадцати клинических проявлений у одного пациента одновременно. ХКСК является первым проявлением АПС 1 типа более, чем у 50% пациентов, поэтому у всех пациентов с ХКСК необходимо исключить АПС 1 типа, что отражено в наших практических рекомендациях.

Некоторые проявления встречались с более высокой частотой в российской, чем в других популяциях. Частота СД (13 %) в нашей когорте была выше по сравнению с данными большинства других исследований, кроме Финляндии.

Важным клиническим наблюдением являются случаи медленно-прогрессирующего развития СД, которые выявлены в 27 % случаев (5/18) СД при АПС 1 типа в нашей когорте. Это можно объяснить, как возможным особенными механизмами развития СД, ассоциированными с дефектами гена *AIRE*, так и с более тщательным контролем углеводного обмена, который проводится пациентам с АПС 1 типа.

СД среди АПС 1 типа выявлен у 5,2 % пациентов в Сардинии [122], 4% - среди иранских евреев [155], 5% - во Франции [117]. Только в Финляндии 18% пациентов с АПС 1 типа имеют СД. В российской когорте пациентов средний возраст на момент данного исследования значительно меньше среднего возраста пациентов в Финляндии (19,4 лет и 32,9 лет, соответственно), следовательно, с течением времени число случаев СД еще может возрасти. Разница в частоте СД при АПС 1 типа могут быть связаны с различной распространенностью СД 1 типа в разных странах - высокая распространенность наблюдается в странах Северной Европы (Финляндия, Норвегия, Швеция). Заболеваемость СД 1 типа в Финляндии составляет 52,6 случая на 100000, что соответствует также и высокой частоте СД среди финских пациентов с АПС 1 типа [15]. В Норвегии заболеваемость СД 1 типа также очень высока в общей популяции, однако, частота СД среди пациентов с АПС 1 типа гораздо ниже (9%). В России показатель заболеваемости СД 1 типа не очень высокий и составляет 11 на 100000, что не объясняет высокую частоту СД при АПС 1 типа.

Данные о наличии специфических иммунологических маркеров СД при АПС 1 типа достаточно противоречивы. Для СД при АПС 1 типа по данным других исследований характерны такие же специфические аутоантитела, что и при СД 1 типа (аутоантитела к GAD, IA2, ICA). В исследовании М. Джилинга, куда было включено 68 пациентов с АПС 1 типа из Финляндии, из которых у 12 человек был СД, было установлено, что аутоантитела к IA2 и IAA являются более специфичными (специфичность составила 95,8 % и 100% соответственно), но менее чувствительными (36,3% и 36,3 %) в сравнении с антителами к GAD

(специфичность 64,6%, чувствительность 72,2%) и ICA (специфичность 79,2 %, чувствительность 54,5%) [59]. В французском исследовании, в которое были включены 14 пациентов с АПС 1 типа, всего лишь один из которых имел СД, положительные антитела к GAD определялись у 5 (36%), IA2 у 1 (7%), ICA у 2 (14%). Отдельно у пациента с СД определялись АТ к GAD и IA2, но не определялись к ICA [118].

Мы впервые исследовали аутоантитела к цинковому транспортеру (ZnT8), который представляет собой транспортный внутриклеточный белок, участвующий в гомеостазе цинка, обеспечивающего структурную стабильность инсулина, его накопление в β -клетках поджелудочной железы и секреции [41] (Davidson HW). Наше исследование показало, что аутоантитела к ZnT8 и IA2 являются специфичными (97% и 100%), но малочувствительными (33,3% и 42%) маркерами СД. Таким образом, высокий титр этих аутоантител может служить маркером вероятного развития СД, но их отсутствие не будет свидетельствовать о том, что СД не разовьется в дальнейшем. Высокой чувствительностью обладают антитела к GAD, но их специфичность оказалась очень низкой. Возможно, что аутоиммунный процесс инициируется другими антителами к неизвестным пока антигенам, а продукция АТ к IA2, ICA, GAD являются следствием уже начавшейся деструкции эндокринной части поджелудочной железы, что требует дальнейшего изучения.

Помимо уже описанных ранее клинических компонентов в данной работе нами было обнаружено несколько новых компонентов, которые, по нашему мнению, также являются проявлениями АПС 1 типа и имеют аутоиммунный механизм развития. Частичный блефароптоз был выявлен у 9% пациентов в нашем исследовании. Ни у одного из них птоз не был врожденным или полным. Птоз является частым проявлением другого аутоиммунного заболевания, миастении гравис, которое тоже связано с патологией тимуса, и для которого характерно образование аутоантител к рецептору ацетилхолина [17]. Мы не обнаружили аутоантител к рецептору ацетилхолина ни у одного из пациентов с птозом, а также у них не было других возможных проявлений миастении гравис, таких как

мышечная слабость. На этом основании мы можем предполагать, что причиной птоза у пациентов с АПС 1 типа является аутоиммунный процесс, отличный от такового при миастении гравис, но это требует дальнейшего изучения.

Патология органа зрения при АПС типа может проявляться несколькими заболеваниями. Относительно нередким является синдром сухого глаза с поражением роговицы (синдром Шегрена), который встречается и при других аутоиммунных заболеваниях [56, 60, 120]. Это клиническое проявление было описано у пациентов с АПС 1 типа ранее в других когортах. В нашей когорте пациентов синдром сухого глаза был выявлен в 3% случаев (8/138), однако не исключено, что необходимо проводить более тщательную диагностику, так как пациенты при сниженном слезообразовании (гиполакримии) могут длительно не предъявлять жалоб до появления симптомов хронического кератита. Более редкой патологией, которая в нашей когорте выявлена у 5/138 пациентов, является пигментный ретинит. До конца патогенез развития пигментного ретинита не ясен, также как и не разработаны подходы к лечению поражения сетчатки в данном случае. Тем временем, это проявление приводит к потере зрения и может стать основным инвалидизирующим фактором. Учитывая высокую вероятность аутоиммунного генеза поражения при АПС 1 типа, перспективным направлением в лечении является разработка специфической иммуномодулирующей терапии. Развитию этого направления способствует накопление опыта наблюдения за такими случаями.

Мы описали первый случай мозжечковой атаксии с органическим поражением мозжечка (псевдотуморозное образование, предположительно, аутоиммунный энцефалит) у пациента с АПС 1 типа. До того был описан еще один случай мозжечковой атаксии при АПС 1 типа [16], но у пациентки в первом случае не было никаких изменений на МРТ головного мозга. Ассоциация между мозжечковой атаксией и другими аутоиммунными заболеваниями была известна. Описано много случаев мозжечковой атаксии при сахарном диабете 1 типа и синдром «ригидного человека» (stiff man syndrome), при которых выявляется очень

высокий уровень аутоантител к GAD - антигену, присутствующему также и в нейронах, что говорит об аутоиммунной природе мозжечковой атаксии. Никаких изменений в головном мозге, кроме атрофии мозжечка в некоторых случаях, другие исследователи не описывали. В отличие от всех других описанных случаев, у нашего пациента было обнаружено объемное образование в области мозжечка, которое представляло собой лимфоидную инфильтрацию, вероятнее всего, проявление аутоиммунного воспаления [91, 67, 51].

Интересно, что до сих пор не было описано в литературе ни одного случая первичного поражения миокарда или клапанов сердца у пациентов с АПС 1 типа. Тогда как все остальные органы так или иначе были вовлечены в патологический процесс у пациентов при данном синдроме. Индийскими авторами описан случай обратимой дилатационной кардиомиопатии на фоне электролитных нарушений (гипокальциемия, гипонатриемия) у пациента 9 лет с АПС 1 типа. Поражение миокарда в данном случае было связано с осложнениями длительно некомпенсированной надпочечниковой недостаточности и гипопаратиреоза, но не с аутоиммунным поражением миокарда [145]. Мы также не наблюдали у пациентов с АПС1 типа поражения сердца. На сегодняшний день этому нет объяснений, однако, можно предположить, что это каким-то образом связано с функцией белка AIRE и механизмами нарушения иммунологической толерантности при его дефектах. В одном из последних исследований был проведен анализ протеома у пациентов с АПС 1 типа и здоровых людей, которое показало, что ограниченный спектр антигенов вовлечен в патологический процесс при дефектах в гене *AIRE*, однако объяснить, почему именно те, а не другие ткани подвергаются иммунной атаке, пока невозможно [84].

Около трети пациентов (29%) в нашей когорте имели на момент установления диагноза лишь один из трех основных клинических признаков, что подчеркивает роль генетических и иммунологических методов для ранней диагностики АПС 1 типа. В связи с этим мы предлагаем алгоритм отбора пациентов с предполагаемым диагнозом для проведения тестов на мутации в гене *AIRE* и

аутоантител к интерферону омега, который является высокоспецифичным и высокочувствительным маркером АПС 1 типа, что также доказано в нашем исследовании.

Гипопаратиреоз, не связанный с послеоперационными осложнениями, встречается очень редко и может быть связан с мутациями в ряде известных генов, в том числе в генах *PTH*, *CASR*, *GCM2*, *GNA11*, *SOX3*, *GATA3*, *TBCE*, *FAM111A*, *TBX1*, *CHD7* и *AIRE* [90]. Около 15-25% пациентов с изолированным гипопаратиреозом имеют мутации в гене *AIRE*, то есть АПС 1 типа - это одна из частых причин «непослеоперационного» гипопаратиреоза [123, 9].

При обследовании 24 пациентов с изолированным гипопаратиреозом без ХНН и ХКСК у 25% были выявлены мутации в *AIRE* и/или положительный титр аутоантител к ω -интерферону [33].

Нами было показано, что определение специфических для АПС 1 типа маркеров (аутоантител к интерферону-омега) является эффективным и быстрым методом выявления пациентов с АПС 1 типа среди пациентов с гипопаратиреозом, что было учтено нами при разработке алгоритма диагностики АПС 1 типа.

Гипоплазия зубной эмали является одним из самых частых проявлений АПС 1 типа. Совсем недавно опубликованные данные о когорте пациентов с АПС 1 типа из Норвегии говорят о том, что из 25 пациентов с АПС 1 типа, обследованных стоматологом, у 18 были выявлены признаки гипоплазии зубной эмали [29]. Мы подтверждаем, что гипоплазия зубной эмали наблюдается у большинства пациентов с постоянным прикусом, а также, что гипоплазия эмали является характерным диагностическим симптомом АПС 1 типа.

Мы выявили мутации у всех пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа, у большинства в гетерозиготном состоянии, но у семи пациентов в гетерозиготном состоянии. Самой частой в российской популяции оказалась мутация p.R257* (с.769C>T), которая также является самой частой в Финляндии и в странах Восточной Европы (в Словении и Польше). Вероятнее всего, высокая частота встречаемости данной мутации связана с эффектом основателя. Наличие

часто встречающейся мутации в популяции позволяет использовать это в диагностике заболевания, упрощая первый этап генетического исследования, на котором в 2/3 случаев путем исследования только одного экзона удастся сразу обнаружить данную мутацию, и не выполнять секвенирование всего гена. Мы также применили это в алгоритме диагностики АПС 1 типа.

Кроме частой мутации R257*, нами было обнаружено еще 20 других мутаций, десять из которых описаны в нашем исследовании впервые.

Одна из новых мутаций p.A58V была выявлена в 10 хромосомах, то есть не только типична для российской популяции, но и является второй по частоте выявляемости.

Хотя выживаемость, продолжительность и качество жизни пациентов существенно изменились в лучшую сторону в России за последние 20 лет, однако по-прежнему сохраняется тенденция к ранней смертности (медиана возраста смерти в нашей когорте составила 19 лет). Причинами смерти в ряде случаев являются редкие компоненты заболевания, которые плохо поддаются лечению и сами по себе ассоциируются с высокой смертностью (аутоиммунная красноклеточная аплазия, тубулоинтерстициальный нефрит). В нашей когорте в отличие от других стран не зарегистрировано на данный момент ни одного случая смерти от печеночной недостаточности в исходе аутоиммунного гепатита, а также ни одного случая карциномы слизистой. Второе может объясняться небольшим средним возрастом наших пациентов (19,5 лет) по сравнению, например, с финской группой (32,9 лет), где случаи сквамозно-клеточной карциномы слизистой рта и пищевода имели место у 10% пациентов после 25 лет. Во многих случаях причиной смерти является недостаточно адекватная заместительная терапия и несвоевременно оказанная медицинская помощь, что на наш взгляд связано с плохой социальной адаптацией пациентов, психологическими проблемами, депрессиями, которые приводят к нерегулярной заместительной терапии и отсутствием диагностических обследований. Смерть при неизвестных обстоятельствах дома, внезапная смерть и летальный исход адреналового криза

регистрируется также и в других странах среди пациентов с АПС 1 типа, что также объясняется плохим самоконтролем, алкоголизмом, социальной дезадаптацией [111, 29].

Есть единственное исследование качества жизни пациентов с АПС 1 типа, проведенное в Финляндии на небольшой группе взрослых пациентов [80], которое показало, что 29% людей с данным синдромом страдают депрессией, а также что качество жизни и общее самочувствие снижено в этой группе в зависимости от длительности заболевания. Также показано, что алопеция негативно сказывалась на качестве жизни женщин больше, чем мужчин, а признаки кандидоза и витилиго одинаково беспокоили людей обоих полов. Нам не удалось провести статистически значимую оценку качества жизни пациентов в силу того, что многие из них отказывались заполнять соответствующие опросники. Это, по нашему мнению, лишний раз подтверждает, что пациенты с данным хроническим тяжелым заболеванием некомфортно чувствуют себя в обществе, чаще всего не хотят говорить о своих проблемах, что отражается на качестве медицинской помощи и определяет необходимость многопрофильной команды для лечения данной категории пациентов, которая бы включала психологов и психиатров.

Наблюдение за пациентами с АПС 1 типа сопряжено с трудностями в виду территориальной разобщенности и удаленности регионов в России от медицинских центров, имеющих опыт по наблюдению и лечению за пациентами с редкой патологией, в особенности такой сложной и многокомпонентной как АПС 1 типа. Трудности также связаны с тем, что у пациентов имеется поражения не только эндокринной системы, но и многих других органов. Для полноценного контроля и лечения отдельных компонентов синдрома необходима команда специалистов, (в том числе гастроэнтерологов, дерматологов, офтальмологов, стоматологов, нефрологов, иммунологов, психологов, психиатров), имеющих опыт работы с такими сложными и неординарными пациентами.

Выводы

1. Клиническая картина аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа характеризуется разнообразием клинических проявлений с аутоиммунным поражением органов эндокринной системы и других «неэндокринных» органов. Всего в нашем исследовании было выявлено 23 компонента заболевания, среди них редкие (метафизарная дисплазия, пигментный ретинит, аутоиммунная красно-клеточная аплазия), а также впервые описанные (птоз, мозжечковая атаксия с органическими изменениями мозжечка).
2. Выявлена большая вариабельность течения заболевания как по возрасту манифестации и темпу прогрессирования симптомов, так и по числу компонентов: максимально у одного пациента было выявлено двенадцать компонентов, минимально – один компонент.
3. Самым частым компонентом был гипопаратиреоз (78%), вторым по частоте – хронический кожно-слизистый кандидоз (74%), а третьим – хроническая надпочечниковая недостаточность (65%). Манифестация заболевания началась с эндокринного нарушения в 37% случаев: в 28,5% - с проявлений гипопаратиреоза, в 7,5% - с признаков надпочечниковой недостаточности, в 1 % – с сахарного диабета. В 63% случаев первым проявлением заболевания был неэндокринный компонент: в 50% - хронический кандидоз кожи и слизистых; в семи случаях – мальабсорбция, в трех - аутоиммунный гепатит, в двух – алопеция, в остальных четырех случаях — аутоиммунная эритема, В12-дефицитная анемия, пигментный ретинит, витилиго или алопеция.
4. У 71% пациентов на момент установления диагноза АПС 1 типа уже манифестировали минимум два из трех основных компонентов синдрома. В 29% случаев (37 человек) диагноз АПС 1 типа был установлен при наличии только одного из трех основных компонентов на основании выявленных мутаций в гене *AIRE*.

5. Медиана возраста постановки диагноза аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа составила 8 лет (мин 2, макс 35), тогда как медиана возраста первых проявлений заболевания (хронического кандидоза, гипопаратиреоза, аутоиммунного гепатита, мальабсорбции, ангулярной эритемы) была меньше 8 лет.
6. Выявлена высокая частота сахарного диабета в российской когорте, которая составила 13%, при этом у 27% из них течение сахарного диабета было медленнопрогрессирующим.
7. У пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом отмечается высокая смертность в раннем возрасте от 9 до 33 лет (медиана 19,5 лет). Самой частой причиной смерти была вирусная пневмония (30%), второй по частоте – декомпенсация надпочечниковой недостаточности (2/12).
8. Выявлена 21 мутация в гене *AIRE* у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа российской когорты. Мутация p.R257* является самой частой в российской популяции (76% хромосом), второй по частоте является новая миссенс-мутация p.A58V, выявленная в 10 аллелях.
9. Обнаружено 10 новых мутаций (p.R8L, p.L13P, p.A58V, p.Q94*, p.S185*, p.L221*, p.Gly274Alafs*104, p.C434*, p.A399Pro, p.A500Profs*21). Гено-фенотипических корреляций не было выявлено.
10. Исследование аутоантител к омега-интерферону является высокоспецифичным (ДС 100%) и высокочувствительным (ДЧ 99%) методом диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа.
11. Исследование аутоантител к альфа2-интерферону также является высокоспецифичным (ДС 100%) и высокочувствительным (ДЧ 91%) методом диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа.
12. Выявлена относительно сильная связь между наличием аутоантител к 21-ОН и ХНН, между наличием аутоантител к NALP5 и гипопаратиреозом, а также между наличием аутоантител к IL-22 и ХКСК и наличием аутоантител к CYP1A2 и аутоиммунным гепатитом у пациентов с АПС 1 типа, что позволяет

использовать данные аутоантитела в прогнозировании развития соответствующих компонентов.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проводить исследование аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону и/или исследование гена *AIRE* всем пациентам с изолированными хроническим кандидозом кожи и слизистых, гипопаратиреозом и хронической надпочечниковой недостаточностью, если этиология заболевания не ясна.
2. Рекомендуется проводить исследование аутоантител к омега-интерферону и альфа2-интерферону и/или исследование гена *AIRE* всем пациентам с аутоиммунным гепатитом, аутоиммунной энтеропатией, аутоиммунной эритемой, алопецией, витилиго, пигментным ретинитом неясного генеза, которые манифестировали в раннем детском возрасте до 8 лет.
3. Рекомендуется проведение исследования гена *AIRE* в два этапа: 1 этап – исследование частой мутации p.R257*, 2 этап при отсутствии этой мутации – секвенирование всех экзонов гена.
4. Рекомендуется исследование индекса орган-специфических аутоантител к 21-ОН для прогнозирования развития хронической надпочечниковой недостаточности, аутоантител к NALP5 для прогнозирования развития гипопаратиреоза, аутоантител к IL-22 для прогнозирования развития хронического кандидоза и аутоантител к CYP1A2 для прогнозирования развития аутоиммунного гепатита у всех пациентов с установленным диагнозом АПС 1 типа в случае, если соответствующие компоненты еще не манифестировали.

Подходы к диагностике и наблюдению за пациентами с АПС 1 типа представлены ниже в виде алгоритмов.

Алгоритм 1. Диагностика АПС 1 типа

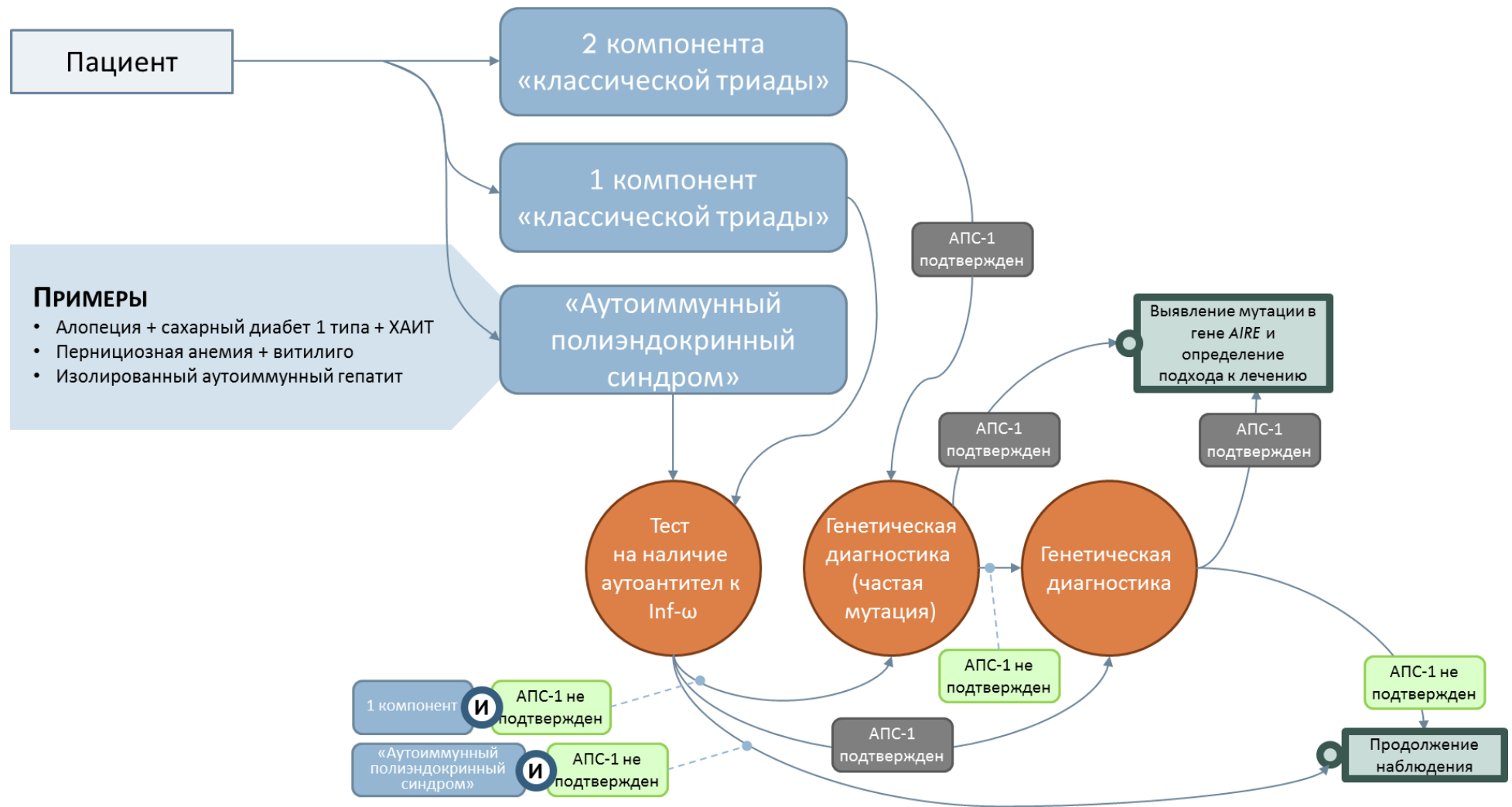


Рисунок 43. Алгоритм диагностики АПС 1 типа

Комментарии к алгоритму 1.

Категории пациентов, подлежащих диагностике АПС 1 типа:

1. Имеющие два из трех клинических проявлений – ХКСК, ГПТ, ХНН.
2. Имеющие одно из трёх клинических проявлений ХКСК, ГПТ, ХНН неизвестной этиологии.
3. Имеющие два и более аутоиммунных заболеваний, одно из которых является любым из описанных проявлений АПС 1 типа.

Пациентам, имеющим два из трех основных клинических проявлений, диагноз может быть установлен сразу без проведения уточняющей диагностики, дальнейшее обследование проводится по протоколу наблюдения за пациентами с АПС 1 типа (см. Алгоритм 2)

Пациентам, имеющим одно из основных трех проявлений, рекомендуется проведение исследования аутоантител к омега-интерферону (Inf- ω) и исследование гена *AIRE* на частую мутацию (p.R257*). В случае положительного результата любого из тестов диагноз АПС 1 типа может быть подтвержден. В случае положительного результата теста на аутоантитела к омега-интерферону, но отсутствия частой мутации или наличия частой мутации в гетерозиготном состоянии, следует проводить секвенирование гена *AIRE*.

Пациентам, у которых имеется любое известное проявление АПС 1 типа, но не одно из трех основных, в сочетании с другим аутоиммунным заболеванием рекомендуется тест на аутоантитела к омега-интерферону. В случае положительного результата диагноз подтверждается генетическим исследованием: вначале тестом на частую мутацию, а затем, в случае необходимости, секвенированием гена *AIRE*. В случае отсутствия аутоантител к омега-интерферону диагноз АПС 1 типа не подтверждается.

Алгоритм 2. Наблюдение за пациентами с АПС 1 типа



Рисунок 44. Алгоритм наблюдения за пациентами с АПС 1 типа

Комментарии к алгоритму 2.

Пациенту, которому диагноз АПС 1 типа установлен, необходимо:

1. Провести клинико-лабораторное обследование на наличие всех возможных компонентов АПС1 типа, которые еще не установлены на момент диагностики, в том числе:
 - Осмотр полости рта, ногтей, волос, кожи для верификации признаков кандидоза, ониходистрофии, алопеции, гипоплазии зубной эмали;
 - Исключение ХНН на основании исследования АКТГ, кортизола, калия, натрия, ренина в крови, пробы с синактеном;
 - Исследование кальция ионизированного, фосфора, паратгормона в крови для исключения ГПТ;

- Исследование клинического анализа крови для исключения анемии, при наличии анемии – исследование уровня витамина B12, ОЖСС;
 - Исследование уровня печеночных трансаминаз (АлТ, АсТ, ГГТ) для исключения синдрома цитолиза и признаков АИГ;
 - Исследование креатинина, общего анализа мочи для исключения ТИН;
 - Исследование уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, проведение ОГТТ для исключения СД/НТГ;
 - Исследование уровня ТТГ, свТ4 в крови;
 - Исследование ИФР-1, костного возраста, СТГ-стимулирующий тест в случае SDSроста или SDS скорости роста менее 1,5;
 - УЗИ брюшной полости, почек (оценка размеров селезенки, печени, изменений размеров и структуры печени и почек;)
 - Консультация офтальмолога (в том числе осмотр глазного дна, тест Ширмера);
 - Консультация гастроэнтеролога;
2. Провести исследование орган-специфических аутоантител к антигенам тех органов, аутоиммунное поражение которых не проявилось на момент последнего обследования, с целью определения повышенного риска развития компонента и частоты контрольных исследований.
 3. При выявлении высокого титра специфических аутоантител, увеличить частоту контрольного обследования с целью ранней доклинической диагностики данного компонента, риск развития которого увеличивается в связи с высоким титром аутоантител (с 1 раза в 12 месяцев до 1 раза в 3 месяца), провести обучение пациента и семьи с целью ознакомления с возможными клиническими симптомами и порядком действий в случае появления новых признаков заболевания.

Список литературы

1. Abramson J, Goldfarb Y. AIRE: From promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression // *Eur J Immunol*. 2016 Jan;46(1):22-33. doi: 10.1002/eji.201545792. Epub 2015 Nov 2.
2. Adolf GR. Human interferon omega--a review // *Mult Scler*. 1995;1 Suppl 1:S44-7.
3. Aguiar TS, Fragoso A, Albuquerque CR, Teixeira PF, Souza MV, Zajdenverg L, Alves-Leon SV, Rodacki M, Lima MA. Clinical characteristics of patients with cerebellar ataxia associated with anti-GAD antibodies // *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Mar;75(3):142-146. doi: 10.1590/0004-282X20170011.
4. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients // *N Engl J Med*. 1990;322:1829–1836.
5. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller MP, Ekwall O, Kinkel SA, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Peltonen L, Betterle C, Perheentupa J, Akerström G, Westin G, Scott HS, Holländer GA, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen // *N Engl J Med*. 2008 Mar 6;358(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa0706487.
6. Alimohammadi M, Dubois N, Sköldbberg F, Hallgren A, Tardivel I, Hedstrand H, Haavik J, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Meloni A, Janson C, Vialettes B, Kajosaari M, Egner W, Sargur R, Pontén F, Amoura Z, Grimfeld A, De Luca F, Betterle C, Perheentupa J, Kämpe O, Carel JC. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 17;106(11):4396-401. doi: 10.1073/pnas.0809986106. Epub 2009 Feb 26. PMID:19251657.
7. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR,

- MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis // *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // *Diabetes Care*. 2010;33:S62–S69.
 9. Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB, Myhre AG, Kemp EH, Nedrebø BG, Svartberg J, Husebye ES. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Aug;101(8):3045-53. doi: 10.1210/jc.2016-1477. Epub 2016 May 17. PMID:27186861.
 10. Bakrac M, Jurisic V, Kostic T, Popovic V, Pekic S, Kraguljac N, Colovic M.: Pure red cell aplasia associated with type I autoimmune polyglandular syndrome-successful response to treatment with mycophenolate mofetil: case report and review of literature // *J Clin Pathol* 2007 Jun, 60 (6) 717-20.
 11. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. // *Mod Pathol*. 2017 Jan 20. doi: 10.1038/modpathol.2016.267. Epub 2017 Jan 20.
 12. Barker RA, Revesz T, Thom M, Marsden CD, Brown P. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):633-40.
 13. Bellacchio E, Palma A, Corrente S, Di Girolamo F, Helen Kemp E, Di Matteo G, Comelli L, Carsetti R, Cascioli S, Cancrini C, Fierabracci A. The possible implication of the S250C variant of the autoimmune regulator protein in a patient with autoimmunity and immunodeficiency: in silico analysis suggests a molecular pathogenic mechanism for the variant. *Gene*. 2014 Oct 10;549(2):286-94.
 14. Bensing S, Fetissov SO, Mulder J et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 949–54.

15. Benveniste EN, Qin H. Type I interferons as anti-inflammatory mediators // *Sci STKE*. 2007 Dec 11;2007(416):pe70.PMID:18073382.
16. Berger JR, Weaver A, Greenlee J. Neurologic consequences of autoimmune polyglandular syndrome type 1 // *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2248-51.
17. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis // *J Autoimmun*. 2014;48-49:143-xx.
18. Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;19(1):85-99.
19. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1 // *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1049–1055.
20. Björres P, Peltö-Huikko M, Kaukonen J, Aaltonen J, Peltonen L, Ulmanen I. Localization of the APECED protein in distinct nuclear structures // *Hum Mol Genet*. 1999 Feb;8(2):259-66.
21. Blizzard RM, Kyle M. Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease // *J Clin Invest*. 1963 Oct;42:1653-60.
22. Bøe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Hjelmervik TO, Mellgren G, Winqvist O, Kämpe O, Husebye ES. Autoantibodies against 21-hydroxylase and side-chain cleavage enzyme in autoimmune Addison's disease are mainly immunoglobulin G1 // *Eur J Endocrinol*. 2004 Jan;150(1):49-56. PMID: 14713279.
23. Bøe Wolff AS, Oftedal B, Johansson S, Bruland O, Løvås K, Meager A, Pedersen C, Husebye ES, Knappskog PM. AIRE variations in Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndromes (APS): partial gene deletions contribute to APS I // *Genes Immun*. 2008;9:130-6.
24. Bottomley MJ, Collard MW, Huggenvik JI, Liu Z, Gibson TJ, Sattler M. The SAND domain structure defines a novel DNA-binding fold in transcriptional regulation // *Nat Struct Biol*. 2001 Jul;8(7):626-33.
25. Bourgault S, Baril C, Vincent A, Héon E, Ali A, MacDonald I, Lueder GT, Colleaux KM, Laliberté I. Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome type 1:

- a case series // Br J Ophthalmol. 2015 Nov;99(11):1536-42. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305897. Epub 2015 Apr 29.
26. Breivik L, Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Orlova EM, Husebye ES. / A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // Clin Immunol. 2014 Jul;153(1):220-7.
 27. Breunig A, Lee MS, Miller BS, Binstadt BA, Anderson MS, Montezuma S. Autoimmune retinopathy in a patient with autoimmune polyendocrine syndrome type I // Ocul Immunol Inflamm. 2013 Apr;21(2):153-7. doi: 10.3109/09273948.2012.754906.
 28. Brozzetti A, Alimohammadi M, Morelli S, Minarelli V, Hallgren Å, Giordano R, De Bellis A, Perniola R, Kämpe O, Falorni A; Italian Addison Network..Autoantibody response against NALP5/MATER in primary ovarian insufficiency and in autoimmune Addison's disease // J Clin Endocrinol Metab. 2015 May;100(5):1941-8. doi: 10.1210/jc.2014-3571
 29. Bruserud Ø, Oftedal BE, Landegren N, Erichsen M, Bratland E, Lima K, Jørgensen AP, Myhre AG, Svartberg J, Fougner KJ, Bakke Å, Nedrebø BG, Mella B, Breivik L, Viken MK, Knappskog PM, Marthinussen MC, Løvås K, Kämpe O, Wolff AB, Husebye ES. A longitudinal follow-up of Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:2975-83. doi: 10.1210/jc.2016-1821. Epub 2016.
 30. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease // Curr Opin Immunol. 2016 Dec; 43:8-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.07.003. Epub 2016 Aug 6.
 31. Büttner M, Musholt TJ, Singer S. Quality of life in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment: a systematic review // Endocrine. 2017 Aug 18. doi: 10.
 32. Carboni I, Soda R, Bianchi L, Chimenti S. Chronic mucocutaneous candidiasis and alopecia areata as cutaneous expressions of autoimmune polyglandular syndrome type I // Acta Derm Venereol. 2002;82(1):68-9.

- 33.Cervato S, Morlin L, Albergoni MP, Masiero S, Greggio N, Meossi C, Chen S, del Pilar Larosa M, Furmaniak J, Rees Smith B, Alimohammadi M, Kämpe O, Valenzise M, Betterle C. AIRE gene mutations and autoantibodies to interferon omega in patients with chronic hypoparathyroidism without APECED // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Nov;73(5):630-6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03862.x.
- 34.Cetani F, Barbesino G, Borsari S, Pardi E, Cianferotti L, Pinchera A, Marcocci C.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*. 2001 Oct;86(10):4747-52.
- 35.Colobran R, Giménez-Barcons M, Marín-Sánchez A, Porta-Pardo E, Pujol-Borrell R. AIRE genetic variants and predisposition to polygenic autoimmune disease: The case of Graves' disease and a systematic literature review // *Hum Immunol*. 2016 Aug;77(8):643-51. doi: 10.1016/j.humimm.2016.06.002. Epub 2016 Jun 4. Review.
- 36.Conteduca G, Ferrera F, Pastorino L, Fenoglio D, Negrini S, Sormani MP, Indiveri F, Scarrà GB, Filaci G. The role of AIRE polymorphisms in melanoma // *Clin Immunol*. 2010 Jul;136(1):96-104. doi: 10.1016/j.clim.2010.03.002. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20363194.
- 37.Couturier A, Saugier-veber P, Carel JC, Bertherat J, Brézin AP. Keratopathy in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1 // *Cornea*. 2015 Sep;34(9):1086-91. doi: 10.1097/ICO.0000000000000513.
- 38.Couturier A, Saugier-veber P, Carel JC, Bertherat J, Brézin AP. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 // *Curr Opin Ophthalmol*. 2016 Nov;27(6):505-513. Review.PMID:27606815
- 39.Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens // *Immunology*. 2009 Feb;126(2):177-85. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03017.x. Review.
- 40.Dalin F, Nordling Eriksson G, Dahlqvist P, Hallgren Å, Wahlberg J, Ekwall O, Söderberg S, Rönnelid J, Olcén P, Winqvist O, Catrina SB, Kriström B, Laudius M,

- Isaksson M, Halldin Stenlid M, Gustafsson J, Gebre-Medhin G, Björnsdóttir S, Janson A, Åkerman AK, Åman J, Duchon K, Bergthorsdóttir R, Johannsson G, Lindskog E, Landin-Olsson M, Elfving M, Waldenström E, Hulting AL, Kämpe O, Bensing S. Clinical and immunological characteristics of Autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov 21;jc20162522. [Epub ahead of print] PMID:27870550.
41. Davidson HW, Wenzlau JM, O'Brien RM. Zinc transporter 8 (ZnT8) and β cell function // *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:415-24.
42. De Luca F, Valenzise M, Alaggio R, Arrigo T, Crisafulli G, Salzano G, Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Betterle C. Sicilian family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and lethal lung disease in one of the affected brothers // *Eur J Pediatr*. 2008 Nov;167(11):1283-8. doi: 10.1007/s00431-008-0668-3. Epub 2008 Feb 15
43. Dhodapkar MV1, Lust JA, Phylaky RL. T-cell large granular lymphocytic leukemia and pure red cell aplasia in a patient with type I autoimmune polyendocrinopathy: response to immunosuppressive therapy // *Mayo Clin Proc*. 1994 Nov;69(11):1085-8.
44. Dominguez M, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in the Irish population // *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(11):1343–1352.
45. Ekwall O, Hedstrand H, Grimelius L, Haavik J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye E, Kämpe O, Rorsman F. Identification of tryptophan hydroxylase as an intestinal autoantigen // *Lancet*. 1998; 352:279-83.
46. Magitta N, Pura M, S Bøe Wolff A, Vanuga P, Meager A, Knappskog P, Husebye ES. Autoimmune polyendocrine syndrome type I in Slovakia: relevance of screening patients with autoimmune Addison's disease // *Eur J Endocrinol*. 2008 May;158(5):705-9. doi: 10.1530/EJE-07-0843.
47. Falorni A, Bini V, Betterle C, Brozzetti A, Castaño L, Fichna M, Kämpe O, Mellgren G, Peterson P, Chen S, Rönnelid J, Seissler J, Tiberti C, Uibo R, Yu L, Lernmark Å, Husebye E. Determination of 21-hydroxylase autoantibodies: inter-laboratory

- concordance in the Euradrenal International Serum Exchange Program // Clin Chem Lab Med. 2015 Oct;53(11):1761-70. doi: 10.1515/ccbm-2014-1106 PMID:25811668
- 48.Ferguson BJ, Alexander C, Rossi SW, Liiv I, Rebane A, Worth CL, Wong J, Laan M, Peterson P, Jenkinson EJ, Anderson G, Scott HS, Cooke A, Rich T. AIRE's CARD revealed, a new structure for central tolerance provokes transcriptional plasticity // J Biol Chem. 2008 Jan 18;283(3):1723-31. Epub 2007 Nov 1.
- 49.Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, Rosen LB, Break TJ, Gu W, Hunsberger S, Browne SK, Hsu AP, Rampertaap S, Swamydas M, Collar AL, Kong HH, Lee CR, Chascsa D, Simcox T, Pham A, Bondici A, Natarajan M, Monsale J, Kleiner DE, Quezado M, Alevizos, Moutsopoulos NM, Yockey L, Frein C, Soldatos A, Calvo KR, Adjemian J, Similuk MN, Lang DM, Stone KD, Uzel G, Kopp JB, Bishop RJ, Holland SM, Olivier KN, Fleisher TA, Heller T, Winer KK, Lionakis MS. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // JCI Insight. 2016;1:e88782.
- 50.Ferrera F, Rizzi M, Sprecacener B, Balestra P, Sessarego M, Di Carlo A, Filaci G, Gabrielli A, Ravazzolo R, Indiveri F. AIRE gene polymorphisms in systemic sclerosis associated with autoimmune thyroiditis // Clin Immunol. 2007 Jan;122(1):13-7. Epub 2006 Nov 13.
- 51.Fetissov SO, Bensing S, Mulder J, Le Maitre E, Hulting AL, Harkany T, Ekwall O, Sköldberg F, Husebye ES, Perheentupa J, Rorsman F, Kämpe O, Hökfelt T. Autoantibodies in autoimmune polyglandular syndrome type I patients react with major brain neurotransmitter systems // J Comp Neurol. 2009;513:1-2.
- 52.Fishman D, Kisand K, Hertel C, Rothe M, Remm A, Pihlap M, Adler P, Vilo J, Peet A, Meloni A, Podkrajsek KT, Battelino T, Bruserud Ø, Wolff ASB, Husebye ES, Kluger N, Krohn K, Ranki A, Peterson H, Hayday A, Peterson P. Autoantibody Repertoire in APECED Patients Targets Two Distinct Subgroups of Proteins // Front Immunol. 2017 Aug 16;8:976.

53. García-Lozano JR, Torres-Agrela B, Montes-Cano MA, Ortiz-Fernández L, Conde-Jaldón M, Teruel M, García A, Núñez-Roldán A, Martín J, González-Escribano MF. Association of the AIRE gene with susceptibility to rheumatoid arthritis in a European population: a case control study // *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R11. doi: 10.1186/ar4141.
54. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics // *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1):60-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60. Review.PMID:25574080.
55. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Gustafsson J, Winqvist O, Goksøyr A, Rorsman F, Kämpe O. Cytochrome P450IA2 and aromatic L-amino acid decarboxylase are hepatic autoantigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *FEBS Lett*. 1997 Aug 4;412(3):439-45.
56. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Sep 4.
57. Gouda MR, Al-Amin A, Grabsch H, Donnellan C. A multidisciplinary approach to management of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) // *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 30;2013. pii: bcr2012008116. doi: 10.1136/bcr-2012-008116.
58. Gwertzman R, Corey H, Roberti I. Autoimmune polyglandular syndrome type I can have significant kidney disease in children including recurrence in renal allograft - a report of two cases // *Clin Nephrol*. 2016 Jun;85(6):358-62. doi: 10.5414/CN108782.
59. Gylling M, Tuomi T, Björnses P, Kontiainen S, Partanen J, Christie MR, Knip M, Perheentupa J, Miettinen A. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4434-40.
60. Hajiabbasi A, Shenavar Masooleh I, Alizadeh Y, Banikarimi AS, Ghavidel Parsa P. Secondary Sjogren's Syndrome in 83 Patients with Rheumatoid Arthritis // *Acta Med Iran*. 2016 Jul;54(7):448-53.

61. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG, Perheentupa J, Husebye ES, Hannigan NR, Jabs K, Perez-Atayde AR, Rosen S. Autoimmune interstitial nephritis and hepatitis in polyglandular autoimmune syndrome // *Pediatr Nephrol*. 1996 Aug;10(4):511-4.
62. Hara T, Mizuno Y, Nagata M, Okabe Y, Taniguchi S, Harada M, Niho Y, Oshimi K, Ohga S, Yoshikai Y, Nomoto K., Yumura K., Kawa-Ha K., Ueda K. Human gamma delta T-cell receptor-positive cell-mediated inhibition of erythropoiesis in vitro in a patient with type I autoimmune polyglandular syndrome and pure red blood cell aplasia // *Blood*. 1990 Feb 15;75(4):941-50.
63. Harris M, Kecha O, Deal C, Howlett CR, Deiss D, Tobias V, Simoneau-Roy J, Walker J. Reversible metaphyseal dysplasia, a novel bone phenotype, in two unrelated children with autoimmunepolyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy: clinical and molecular studies // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct;88(10):4576-85.
64. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, Gustafsson J, Michaëlsson G, Husebye E, Rorsman F, Kämpe O. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type // *J Invest Dermatol*. 1999 Dec;113(6):1054-8.
65. Heino M, Peterson P, Kudoh J, Nagamine K, Lagerstedt A, Ovod V, Ranki A, Rantala I, Nieminen M, Tuukkanen J, Scott HS, Antonarakis SE, Shimizu N, Krohn K. Autoimmune regulator is expressed in the cells regulating immune tolerance in thymus medulla // *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 21;257(3):821-5.
66. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis // *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322.
67. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, de Andres C, Maestre J, Fabien N, Vighetto A, Casamitjana R, Thivolet C, Tavolato B, Antoine J, Trouillas P, Graus F. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients // *Arch Neurol*. 2001;58:225-30. 541.

68. Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y, Ohara O, Seishima M, Kaneko H, Fukao T, Kondo NJ. Autosomal-dominant chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1-mutation can be complicated with chronic active hepatitis and hypothyroidism // *Clin Immunol*. 2012 Dec;32(6):1213-20. doi: 10.1007/s10875-012-9744-6. Epub 2012 Jul 31.
69. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J Intern Med*. 2009 May;265(5):514-29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.
70. Husebye ES. Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4655-7. doi: 10.1210/jc.2009-2123.
71. Isaacs A., Lindemann J., Virus interference. I. The interferon // *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1957.147 (927): p.258-67.
72. Kampe, O., Rorsman, F. et al., AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002. 87: 2568–2574.
73. Kao WP, Yang CY, Su TW, Wang YT, Lo YC, Lin SC. The versatile roles of CARDs in regulating apoptosis, inflammation, and NF- κ B signaling // *Apoptosis*. 2015 Feb;20(2):174-95. doi: 10.1007/s10495-014-1062-4.
74. Kemp EH, Habibullah M, Kluger N, Ranki A, Sandhu HK, Krohn KJ, Weetman AP. Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):1064-71. doi: 10.1210/jc.2013-3723. Epub 2013 Jan 1.
75. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, Ersvaer E, Perheentupa J, Erichsen MM, Bratanic N, Meloni A, Cetani F, Perniola R, Ergun-Longmire B, Maclaren N, Krohn KJ, Pura M, Schalke B, Ströbel P, Leite MI, Battelino T, Husebye ES, Peterson P, Willcox N, Meager A. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines // *J Exp Med*. 2010 Feb 15;207(2):299-308. doi: 10.1084/jem.20091669. Epub 2010 Feb 1.

76. Kisand K, Lilic D, Casanova JL, Peterson P, Meager A, Willcox N. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications // *Eur J Immunol*. 2011 Jun;41(6):1517-27. doi: 10.1002/eji.201041253. Epub 2011 May 13. Review.PMID:21574164]
77. Kisand K, Link M, Wolff AS, Meager A, Tserel L, Org T, Murumägi A, Uibo R, Willcox N, Trebusak Podkrajsek K, Battelino T, Lobell A, Kämpe O, Lima K, Meloni A, Ergun-Longmire B, Maclaren NK, Perheentupa J, Krohn KJ, Scott HS, Husebye ES, Peterson P. Interferon autoantibodies associated with AIRE deficiency decrease the expression of IFN-stimulated genes // *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2657-66.
78. Kisand K1, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy and other primary immunodeficiency diseases help to resolve the nature of protective immunity against chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dec;25(6):715-21.
79. Kluger N, Jokinen M, Krohn K, Ranki A. Gastrointestinal manifestations in APECED syndrome // *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):112-20.
80. Kluger N, Jokinen M, Krohn K, Ranki A. What is the burden of living with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) in 2012? A health-related quality-of-life assessment in Finnish patients // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Jul;79(1):134-41.
81. Kluger N, Jokinen M, Lintulahti A, Krohn K, Ranki A. Gastrointestinal immunity against tryptophan hydroxylase-1, aromatic L-amino-acid decarboxylase, AIE-75, villin and Paneth cells in APECED // *Clin Immunol*. 2015 Jun;158(2):212-20.
82. Koo S, Kejariwal D, Al-Shehri T, Dhar A, Lilic D. Oesophageal candidiasis and squamous cell cancer in patients with gain-of-function STAT1 gene mutation // *United European Gastroenterol J*. 2017 Aug;5(5):625-631. doi: 10.1177/2050640616684404. Epub 2016 Dec.
83. Kopczak A, Schumacher AM, Nischwitz S, Kümpfel T, Stalla GK, Auer MK. GAD antibody-associated limbic encephalitis in a young woman with APECED //

- Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017 May 25;2017. pii: 17-0010. doi: 10.1530/EDM-17-0010. eCollection 2017.
84. Laakso SM¹, Laurinolli TT, Rossi LH, Lehtoviita A, Sairanen H, Perheentupa J, Kekäläinen E, Arstila TP. Regulatory T cell defect in APECED patients is associated with loss of naive FOXP3(+) precursors and impaired activated population. *J Autoimmun.* 2010 Dec;35(4):351-7.
 85. Landegren N, Sharon D, Freyhult E, Hallgren Å, Eriksson D, Edqvist PH, Bensing S, Wahlberg J, Nelson LM, Gustafsson J, Husebye ES, Anderson MS, Snyder M, Kämpe O. Proteome-wide survey of the autoimmune target repertoire in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // *Sci Rep.* 2016 Feb 1;6:20104. doi: 10.1038/srep20104.
 86. Larosa MDP, Mackenzie R, Burne P, Garelli S, Barollo S, Masiero S, Rubin B, Chen S, Furmaniak J, Betterle C, Smith BR. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: using a new immunoprecipitation assay // *Clin Chem Lab Med.* 2017 Jun 27;55(7):1003-1012. doi: 10.1515/cclm-2016-0615.
 87. Leonard MF. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child // *J Clin Endocrinol Metab* – 1946 – Vol.6 - P.493-495.
 88. Liu C, Shi Y, Yin H, Li H, Fan S, Wu S, Yuan P. Autoimmune regulator gene mutations in a Chinese family with autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2010 Feb;27(1):18-22. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2010.01.004.
 89. Mandel M, Etzioni A, Theodor R, Passwell JH. *Isr J:* Pure red cell hypoplasia associated with polyglandular autoimmune syndrome type I // *Med Sci.* 1989 Mar;25(3):138-41.
 90. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Reijnmark L, Mitchell DM, Vokes TJ, Winer KK, Shoback DM. Hypoparathyroidism // *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Aug 31;3:17055.

- 91.Manto M, Jissendi P. Brain imaging in cerebellar ataxia associated with autoimmune polyglandular syndrome type 2. // J Neuroimaging. 2012 Jul;22(3):308-11. doi: 10.1111/j.1552-6569.2010.00542.x. Epub 2010 Nov 17.
- 92.Marcucci G, Della Pepa G, Brandi ML. Natpara for the treatment of hypoparathyroidism // Expert Opin Biol Ther. 2016 Nov;16(11):1417-1424
- 93.McGovern E, Fleming P, Costigan C, Dominguez M, Coleman DC, Nunn J.Oral health in Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED) // Eur Arch Paediatr Dent. 2008 Dec;9(4):236-44.
- 94.Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, Eskelin P, Perheentupa J, Husebye E, Kadota Y, Willcox N. Anti-Interferon Autoantibodies in Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type 1 // PLoS Med. 2006 Jul;3(7):e289
- 95.Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J, Willcox N. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis // Clin Exp Immunol. 2003 Apr;132(1):128-36
- 96.Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, Pura M, Bøe Wolff AS, Husebye ES, Lilic D, Ryan KR, Gennery AR, Cant AJ, Abinun M, Spickett GP, Arkwright PD, Denning D, Costigan C, Dominguez M, McConnell V, Willcox N, Meager A. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I // J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4389-97.
- 97.Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, Furcas M, Rosatelli MC, Cao A, Congia M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients // J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1114-24. doi: 10.1210/jc.2011-2461. Epub 2012 Feb 16.
- 98.Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias // Cerebellum Ataxias. 2015;2(1):14. <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0034-y>

99. Nagamine K¹, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, Krohn KJ, Lalioti MD, Mullis PE, Antonarakis SE, Kawasaki K, Asakawa S, Ito F, Shimizu N. Positional cloning of the APECED gene // *Nat Genet.* 1997 Dec;17(4):393-8.
100. Nakaoka S, Sasaki K, Ito A, Nakao Y, Yoshida M. A Genetically Encoded FRET Probe to Detect Intranucleosomal Histone H3K9 or H3K14 Acetylation Using BRD4, a BET Family Member // *ACS Chem Biol.* 2016 Mar 18;11(3):729-33. doi: 10.1021/cb501046t. Epub 2015 May 15.
101. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Bachieri L, eds. *Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders* / New York: Academic Press. 1980; 357 – 26.
102. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes // *Medicine (Baltimore).* 1981; 60:355–362.
103. Oftedal BE, Hellesø A, Erichsen MM, Bratland E, Vardi A, Perheentupa J, Kemp EH, Fiskerstrand T, Viken MK, Weetman AP, Fleishman SJ, Banka S, Newman WG, Sewell WA, Sozaeva LS, Zayats T, Haugarvoll K, Orlova EM, Haavik J, Johansson S, Knappskog PM, Løvås K, Wolff AS, Abramson J, Husebye ES. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases // *Immunity.* 2015 Jun 16;42(6):1185-96. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.021.
104. Oftedal BE, Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, Meager A, Purushothaman R, Ten S, Husebye ES. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega, its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I // *Clin Immunol.* 2008 Oct;129(1):163-9.
105. Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity // *Clin Transl Immunology.* 2016 Dec 2;5(12):e114. doi: 10.1038/cti.2016.71. eCollection 2016 Dec.
106. Oliva-Hemker M, Berkenblit GV, Anhalt GJ, Yardley JH. Pernicious anemia and widespread absence of gastrointestinal endocrine cells in a patient with autoimmune

- polyglandular syndrome type I and malabsorption // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2833-8.
107. Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations // *Horm Res Pediatrics.* 2010;73:449–457.
 108. Padeh S, Theodor R, Jonas A, Passwell JH. Severe malabsorption in autoimmune polyendocrinopathy-candidosis-ectodermal dystrophy syndrome successfully treated with immunosuppression // *Arch Dis Child.* 1997
 109. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineup // *Nat Immunol.* 2010 Jan;11(1):36-40. doi: 10.1038/ni.1802. Epub 2009 Dec 17.
 110. Pavlic A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Arch Oral Biol.* 2009 Jul;54(7):658-65.
 111. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2843–2850.
 112. Perniola R, Tamborrino G, Marsigliante S, De Rinaldis C. Assessment of enamel hypoplasia in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) // *J Oral Pathol Med.* 1998 Jul;27(6):278-82.
 113. Perniola R1, Lobreglio G, Rosatelli MC, Pitotti E, Accogli E, De Rinaldis C. Immunophenotypic characterisation of peripheral blood lymphocytes in autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005 Feb;18(2):155-64.
 114. Pitkänen J, Doucas V, Sternsdorf T, Nakajima T, Aratani S, Jensen K, Will H, Vähämurto P, Ollila J, Vihinen M, Scott HS, Antonarakis SE, Kudoh J, Shimizu N, Krohn K, Peterson P. The autoimmune regulator protein has transcriptional transactivating properties and interacts with the common coactivator CREB-binding protein // *J Biol Chem.* 2000 Jun 2;275(22):16802-9.

115. Popler J, Alimohammadi M, Kämpe O, Dalin F, Dishop MK, Barker JM, Moriarty-Kelsey M, Soep JB, Deterding RR. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Utility of KCNRG autoantibodies as a marker of active pulmonary disease and successful treatment with rituximab // *Pediatr Pulmonol*. 2012 Jan;47(1):84-7. doi: 10.1002/ppul.21520. Epub 2011 Sep 7.
116. Posovszky C, Lahr G, von Schnurbein J, Buderus S, Findeisen A, Schröder C, Schütz C, Schulz A, Debatin KM, Wabitsch M, Barth TF. Loss of enteroendocrine cells in autoimmune-polyendocrine-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) syndrome with gastrointestinal dysfunction // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):E292-300.
117. Proust-Lemoine E, Saugier-Véber P, Lefranc D, Dubucquoi S, Ryndak A, Buob D, Lalau JD, Desailoud R, Weill J, Prin L, Lefebvre H, Wémeau JL. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies // *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4):275-84.
118. Proust-Lemoine E., Saugier-Veber P., Wémeau J-L. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I // *Presse Med*. 2012; 41:e651–e662.
119. Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, Pirinen S, Perheentupa J. Oral and oesophageal squamous cell carcinoma--a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I) // *Oral Oncol*. 2007 Jul;43(6):607-13. Epub 2006 Sep 25.
120. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016 Feb;30(1):189-220.
121. Rorsman F, Husebye ES, Winqvist O, Björk E, Karlsson FA, Kämpe O. Aromatic-L-amino-acid decarboxylase, a pyridoxal phosphate-dependent enzyme, is a beta-cell autoantigen // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Sep 12;92(19):8626-9. PMID:7567987.
122. Rosatelli MC, Meloni A, Meloni A, Devoto M, Cao A, Scott HS, Peterson P, Heino M, Krohn KJ, Nagamine K, Kudoh J, Shimizu N, Antonarakis SE A common mutation

- in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients // *Hum Genet.* 1998 Oct;103(4):428-34.
123. Sahoo SK, Zaidi G, Srivastava R, Sarangi AN, Bharti N, Eriksson D, Bensing S, Kämpe O, Aggarwal A, Aggarwal R, Bhatia E. Identification of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in patients with isolated hypoparathyroidism // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Oct;85(4):544-50. doi: 10.1111/cen.13111. Epub 2016 Jun 28.
 124. Saraff V, Rothenbuhler A, Högler W, Linglart A. Continuous Subcutaneous Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) Infusion in the Management of Childhood Hypoparathyroidism Associated with Malabsorption // *Horm Res Paediatr.* 2017, Sep 19. doi: 10.1159/000479867.
 125. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Takano K. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan // *Endocr J.* 2002 Dec;49(6):625-33.
 126. Saugier-veber P, Drouot N, Wolf LM, Kuhn JM, Frébourg T, Lefebvre H. Identification of a novel mutation in the autoimmune regulator (AIRE-1) gene in a French family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // *Eur J Endocrinol.* 2001 Apr;144(4):347-51.
 127. Schaller CE, Wang CL, Beck-Engeser G, Goss L, Scott HS, Anderson MS, Wabl M. Expression of Aire and the early wave of apoptosis in spermatogenesis // *J Immunol* 2008; 180: 1338–43.
 128. Si Y, Inoue K, Igarashi K, Kanno J, Imai Y. Autoimmune regulator, Aire, is a novel regulator of chondrocyte differentiation // *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Aug 9;437(4):579-84. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.001. Epub 2013 Jul 11.
 129. Sinha R, Chapman AR, Reid GT, Hayes PC. L, Frein C, Soldatos A, Calvo KR, Adjemian J, Similuk MN, Lang DM, Stone KD, Uzel G, Kopp JB, Bishop RJ, Holland SM, Olivier KN, Fleisher TA, Heller T, Winer KK, Lionakis MS. Fulminant hepatic

- failure in autoimmune polyendocrine syndrome type-1 // *JCI Insight*. 2016 Aug 18;1(13). pii: e88782.
130. Smith CJ, Oscarson M, Rönnblom L, Alimohammadi M, Perheentupa J, Husebye ES, Gustafsson J, Nordmark G, Meloni A, Crock PA, Kämpe O, Bensing S. TSGA10 - A target for autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and systemic lupus erythematosus // *Scand J Immunol*. 2011 Feb;73(2):147-53. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02486.x.
 131. Söderbergh A, Myhre AG, Ekwall O, Gebre-Medhin G, Hedstrand H, Landgren E, Miettinen A, Eskelin P, Halonen M, Tuomi T, Gustafsson J, Husebye ES, Perheentupa J, Gylling M, Manns MP, Rorsman F, Kämpe O, Nilsson T. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 557–62.
 132. Soltész B, Tóth B, Shabashova N, Bondarenko A, Okada S, Cypowyj S, Abhyankar A, Csorba G, Taskó S, Sarkadi AK, Méhes L, Rozsival P, Neumann D, Chernyshova L, Tulassay Z, Puel A, Casanova JL, Sediva A, Litzman J, Maródi L. New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe // *J Med Genet*. 2013 Sep;50(9):567-78. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101570. Epub 2013 May 24.
 133. Stolarski B, Pronicka E, Korniszewski L, Pollak A, Kostrzewa G, Rowińska E, Włodarski P, Skórka A, Gremida M, Krajewski P, Ploski R. Molecular background of polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome in a Polish population: novel AIRE mutations and an estimate of disease prevalence // *Clin Genet*. 2006;70:348-54.
 134. Su MA, Giang K, Zumer K, Jiang H, Oven I, Rinn JL, Devoss JJ, Johannes KP, Lu W, Gardner J, Chang A, Bubulya P, Chang HY, Peterlin BM, Anderson MS. Mechanisms of an autoimmunity syndrome in mice caused by a dominant mutation in Aire // *J Clin Invest*. 2008 May;118(5):1712-26. doi: 10.1172/JCI34523.

135. Sun YX, He YF, Li XL. Clinical analysis and autoimmune regulator gene mutation of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I in a family: a report of one case // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016 Feb;18(2):147-51. Chinese.
136. Suzuki E, Kobayashi Y, Kawano O, Endo K, Haneda H, Yukiue H, Sasaki H, Yano M, Maeda M, Fujii Y Expression of AIRE in thymocytes and peripheral lymphocytes // *Autoimmunity*. 2008 Mar;41(2):133-9. doi: 10.1080/08916930701773941.
137. Tazi-Ahnini R, Cork MJ, Gawkrödger DJ, Birch MP, Wengraf D, McDonagh AJ, Messenger AG. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis // *Tissue Antigens*. 2002 Dec;60(6):489-95.
138. Tazi-Ahnini R, McDonagh AJ, Wengraf DA, Lovewell TR, Vasilopoulos Y, Messenger AG, Cork MJ, Gawkrödger DJ. The autoimmune regulator gene (AIRE) is strongly associated with vitiligo // *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):591-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08718.x. Epub 2008.
139. Terao C, Yamada R, Ohmura K, Takahashi M, Kawaguchi T, Kochi Y; Human Disease Genomics Working Group.; RA Clinical and Genetic Study Consortium., Okada Y, Nakamura Y, Yamamoto K, Melchers I, Lathrop M, Mimori T, Matsuda F. The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population // *Hum Mol Genet*. 2011 Jul 1;20(13):2680-5. doi: 10.1093/hmg/ddr161. Epub 2011 Apr 19.
140. The Finnish-German APECED Consortium 1997. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains // *Nat Genet* 17:399-403.
141. Thorpe ES, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four-one-half years // *Am J Dis Child* - 1929 - Vol. 80 - P.1479 - 1480.
142. Tomar N, Kaushal E, Das M, Gupta N, Betterle C, Goswami R. Prevalence and significance of NALP5 autoantibodies in patients with idiopathic hypoparathyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1219-26. doi: 10.1210/jc.2011-3093. Epub 2012 Jan 25.

143. Ulinski T, Perrin L, Morris M, Houang M, Cabrol S, Grapin C, Chabbert-Buffet N, Bensman A, Deschênes G, Giurgea I. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome with renal failure: impact of posttransplant immunosuppression on disease activity // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):192-5. Epub 2005 Nov 1.
144. Vogel A, Strassburg CP, Deiss D, Manns MP. A novel AIRE mutation in an APECED patient with candidiasis, adrenal failure, hepatitis, diabetes mellitus and osteosclerosis // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003 May;111(3):174-6.
145. Wani AI, Farooqui KJ, Bashir MI, Mir SA, Lone AA, Masoodi SR. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 with reversible dilated cardiomyopathy: complete recovery after correction of hypocalcemia and hypocortisolemia // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(3-4):373-6.
146. Ward L, Paquette J, Seidman E, Huot C, Alvarez F, Crock P, Delvin E, Kämpe O, Deal C. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy // *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar;84(3):844-52.
147. Wengraf DA, McDonagh AJ, Lovewell TR, Vasilopoulos Y, Macdonald-Hull SP, Cork MJ, Messenger AG, Tazi-Ahnini R. Genetic analysis of autoimmune regulator haplotypes in alopecia areata // *Tissue Antigens.* 2008 Mar;71(3):206-12. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00992.x. Epub 2007 Jan.
148. Whitaker J, Landing BH, Esselborn VM, Williams RR. 1956 The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis // *J Endocrinol.* 16:1374–1387.
149. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Gustafsson J, Ritzén EM, Lundkvist O, Karlsson FA, Kämpe O. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 May;80(5):1717-23.

150. Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease // *Lancet*. 1992 Jun 27;339(8809):1559-62. PMID:1351548.
151. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:595–603.
152. Wolff AS, Oftedal BE, Kisand K, Ersvaer E, Lima K, Husebye ES. Flow cytometry study of blood cell subtypes reflects autoimmune and inflammatory processes in autoimmune polyendocrine syndrome type I // *Scand J Immunol*. 2010 Jun;71(6):459-67.
153. Wolff AS, Sarkadi AK, Maródi L, Kärner J, Orlova E, Oftedal BE, Kisand K, Oláh E, Meloni A, Myhre AG, Husebye ES, Motaghedi R, Perheentupa J, Peterson P, Willcox N, Meager A. Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood // *J Clin Immunol*. 2013 Nov;33(8):1341-8
154. Zaidi G, Sahu RP, Zhang L, George G, Bhavani N, Shah N, Bhatia V, Bhansali A, Jevalikar G, Jayakumar RV, Eisenbarth GS, Bhatia E. Two novel AIRE mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) among Indians. *Clin Genet*. 2009 Nov;76(5):441-8. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01280.x. Epub 2009 Oct 6.
155. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews // *J Med Genet*. 1992;29:824–826.
156. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015. Т. 70. № 2. С. 132-138

157. Зелинская Н.Б., Погадаева Н.Л., Нифонтова Л.В., Глоба Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1го типа у ребенка. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. № 3 (40). С. 79-82.
158. Зефирова Г.С., Гурьева И.В., Мирзоянц Г.Г., Петеркова В.А. Аутоиммунный ювенильный полиэндокринный (кандидо-эндокринный) синдром // Терапевтический архив. – 1983. - Том LV (№12). - с. 87 – 91.
159. Киселева Т.П., Косолапова Е.С. Особенности ведения пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом на примере одного клинического случая. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 1 (38). С. 36-37.
160. 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. Т. 15. № 1. С. 10-16.
161. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 43-52.
162. Никонец Л.Д., Перетяцько В.В., Ленарт Т.В., Зиборова Ю.В. Хронический кожно-слизистый кандидоз. Здоровье ребенка. 2008. № 1. С. 111-113.
163. Прилуцкий А.С., Прилуцкая О.А., Стрельченко Е.С. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы: классификация, клиника, диагностика, лечение. Международный эндокринологический журнал. 2014. № 4 (60). С. 13-20.
164. Фадеев В. В., Шевченко И. В., Мельниченко Г. А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. – 1999. -№1. - С 47-54.
165. Фадеев В.В. Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (этиология, клиника, заместительная терапия): дис... канд. мед. наук: // ЭНЦ РАМН. – М., 1998. – 115 с.

166. Шабашова Н.В. Мутации STAT-1 гена как причины первичного иммунодефицита у больных хроническим кандидозом кожи и слизистых (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 18. № 1. С. 6-11.
167. Шаповальянц О. С., Никонова Т. В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. // Сахарный диабет - 2011.- № 2. - с. 18-21

Список иллюстраций

Рисунок 1. Патогенез ХКСК.	31
Рисунок 2. Функция белка AIRE.	51
Рисунок 3. Белок AIRE, его функциональные домены и известные мутации [30]	53
Рисунок 4. Дизайн исследования.	69
Рисунок 5. Национальный состав российской когорты пациентов с АПС 1 типа.	78
Рисунок 6. Алгоритм включения пациентов в когорту для исследования ...	85
Рисунок 7. Проявления ХКСК у пациентов с АПС 1 типа.	91
Рисунок 8. Кандидоз языка и глоссит у пациентов с АПС 1 типа.	92
Рисунок 9. Прогрессия алопеция у пациента с АПС1 типа	114
Рисунок 10. Алопеция у пациента с АПС-1 на разных стадиях проявлений	114
Рисунок 11. Частичное восстановление роста волос у пациента с тотальной алопецией и АПС-1 (проводилось местное лечение).....	115
Рисунок 12. Витилиго и депигментация волос у пациентов с АПС 1 типа.	116
Рисунок 13. Гипопазия зубной эмали у пациентов с АПС 1 типа	117
Рисунок 14. Аутоиммунная кольцевидная (полиморфная) эритема у пациента с кандидополиэндокринным синдромом	126
Рисунок 15. Порядок манифестации симптомов.	129
Рисунок 16. Средний возраст манифестации компонентов	134
Рисунок 17. Метафизарная дисплазия у пациентов с АПС 1 типа	148
Рисунок 18. Фотографии и рентгенограммы пациента с тяжелыми проявлениями метафизарной дисплазии (состояние после многократных остеопластик костей голени)	150
Рисунок 19. Пациент с тяжелыми проявлениями метафизарной дисплазии в возрасте 11 и 15 лет.....	151

Рисунок 20. Картина глазного дна у пациента с АПС с 1 типа и пигментной ретинопатией	155
Рисунок 21. Блефароптоз у пациентов с АПС 1	157
Рисунок 22. МРТ головного мозга пациента с АПС 1 типа и мозжечковой атаксией	160
Рисунок 23. Тиреотропинома у пациента с АПС-1	166
Рисунок 24. Спектр мутаций в гене AIRE, выявленных у российских пациентов.....	174
Рисунок 25. Миссенс мутация с.173C>T (p.A58V) в гене AIRE.....	178
Рисунок 26. Результаты предсказания патогенности мутации p.R8L (с.23G>T)	179
Рисунок 27. Миссенс мутация с.38T>C (p.L13P) в гене AIRE.....	181
Рисунок 28. Нонсенс мутация с.280C>T (p.Q94*) в гене AIRE.	182
Рисунок 29. Нонсенс мутация с.554C>G (p.S185*) в гене AIRE.	184
Рисунок 30. Нонсенс-мутация с.1302 C>A (p.C434*) в гене AIRE.	185
Рисунок 31. Аутоантитела к ИЛ-22 у пациентов с АПС 1 типа с ХКСК и без ХКСК	191
Рисунок 32. Взаимосвязь между высоким индексом аутоантител к IL-17F и наличием ХКСК	192
Рисунок 33 Взаимосвязь между высоким индексом антител к 21-ОН и наличием ХНН	193
Рисунок 34. Взаимосвязь между высоким индексом антител к SCC и наличием ХНН	195
Рисунок 35. Взаимосвязь между высоким индексом антител к SCC и наличием ПИЯ.....	196
Рисунок 36 Взаимосвязь между высоким индексом антител к NALP5 и наличием гипопаратиреоза	197
Рисунок 37 Взаимосвязь между антителами к CYP1A2 и наличием АИГ .	199

Рисунок 38. Взаимосвязь между антителами к AADC и наличием аутоиммунного гепатита.....	200
Рисунок 39. Спектр проявлений АПС 1 типа у одной из двух сестер из монозиготной двойни.....	210
Рисунок 40 Уровень ионизированного кальция крови у пациентки на фоне разных схем терапии альфакальцидолом и паратгормоном.....	214
Рисунок 41 Уровень ионизированного кальция крови у пациентки в течение дня на фоне терапии ПТГ 1-34 в разовых инъекциях (А) и на помпе (Б).....	215
Рисунок 42. Индекс аутоантител к IL-22 у пациентов с алопецией и АПС 1 типа	219
Рисунок 43. Алгоритм диагностики АПС 1 типа	235
Рисунок 44. Алгоритм наблюдения за пациентами с АПС 1 типа	237

Приложение

Список сокращений

Сокращение	Полное наименование
АПС 1 типа (АПС-1)	Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа
APCED	Autoimmune Polyendocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy
КПЭС	Кандидополиэндокринный синдром
MEDAC	Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis
AIRE	AutoImmune Regulator (аутоиммунный регулятор)
ХНН	Хроническая надпочечниковая недостаточность
ГПТ	Гипопаратиреоз
ХКСК	Хронический кандидоза кожи и слизистых
ХАИТ	Хроническаий аутоиммунный тиреоидит
АИГ	Аутоиммунный гепатит
ТИН	Тубулоинтерстициальный нефрит
ПККА	Парциальная красноклеточная аплазия
ПР	Пигментный ретинит
ПТГ	Паратгормон
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ТТГ	Тиреотропный гормон
АКТГ	Адренокортикотропный гормон
ИРИ	Иммунореактивный инсулин
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ОГТТ	Оральный глюкозотолерантный тест
СД	Сахарный диабет

Сокращение	Полное наименование
ОВИН	Общая вариабельная иммунная недостаточность
ХЕ	Хлебные единицы
INF ω	Интерферон омега
INF α 2	Интерферон альфа2
21-ОН	21-гидроксилаза
SCC	Side-chain cleavage enzyme (фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина)
AADC	Aromatic L-amino acid decarboxylase,
CYP1A2	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2 (Цитохром 450, семейство 1, подсемейство А (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2))
NALP-5	NACHT Leucin-Rich-Repeat Protein 5
TPH	Tryptophan hydroxylase (триптофан гидроксилаза)
GAD	Glutamic acid decarboxylase (глутаматдекарбоксилаза)
IL-17F	Интерлейкин 17F
IL-22	Интерлейкин 22
SNP	Single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
KCNRG	Putative potassium channel regulator (регулятор калиевых каналов)
ICA	Антиген островковых клеток поджелудочной железы
IA2	Тирозинфосфатаза
IAA	Антиген к инсулину
ZnT8	Цинковый транспортер 8
ACHR	Ацетихолиновый рецептор
ANA	Антинуклеарный аниген
ASMA	Антиге гладкой мускулатуры

Сокращение	Полное наименование
LKM-1	Аникросомальный антиген печени и почек 1
SLA/LP	Растворимый антиген печени
TDRD6	Tudor containing protein 6, male germ cell-specific protein (сперматозоид-специфический белок)
TSGA10	Testis specific germ line antigen, 10
ЭНЦ	Эндокринологический научный центр

Клиническая характеристика, спектр аутоантител и мутации в гене *AIRE* у 138 пациентов с АПС 1 типа

Таблица 22. Клиническая характеристика, спектр аутоантител и мутации в гене *AIRE* у 138 пациентов с АПС 1 типа

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
I	1.	ГПТ(4), ХНН(8), ХКСК(1,5), Алопеция (5, ГТ(6)	INF ω +, INF α 2+ 21OH- , SCC-, GAD-, NALP5+ IL17F+, IL22+ AADC-, CYP1A2-	Ж	22	p.R257*	p.A58V
I	2.	ГПТ(5)	INF ω +, INF α 2+ 21OH- , SCC-, GAD-, NALP5+ IL17F+, IL22+ AADC-	Ж	28	p.R257*	p.A58V

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
II	3.	Птоз (1), ПигРетинит(1), ГПТ(8), витилиго(14), ПИЯ (14,) СД(1), ХНН(18)	Не исследованы	Ж	29 умерла	p.R257*	p.R257*
III	4.	ГПТ(5),ХКСК(1), ХНН(13), Алопеция(5), ГЗЭ	INF ω + , INF α 2+ 21ОН- , SCC+ GAD- , NALP5+ , AADC+ ,IL17F- IL22+	Ж	26	p.R257*	p.R257*
IV	5.	ГПТ (8), ХНН (16), ХКСК (13),	INF ω + , INF α 2+, 21ОН-	М	25 умер	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		мозжечковая атаксия (19), ГЗЭ (16)	, SCC+ GAD+ , NALP5- AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-				
V	6.	ГПТ (8) ХНН (10) Тиротропинома (10)	Не исследованы	М	22	p.R257*	p.R257*
	7.	ГПТ(5), ХНН(6), ХКСК(7), ПИЯ(12)	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD+ , NALP5+,	Ж	20	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+ , IL17F- , IL22+				
VI	8.	ХКСК(0), Алопеция(8), ГПТ(8), ХНН(8)	Нет исследованы	М	30	p.R257*	p.R257*
VII	9.	ГПТ(6), ХНН(7), ХКСК(5), СД(13), АИГ (6), В12- анемия(20), ГТ(11), птоз, мальабсорбция(6)	INF ω + , INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD+ , NALP5+, AADC+ , IL17F+, IL22+, CYP1A2-	Ж	28	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
VIII	10.	ХКСК(1.5), ГПТ(9), Алопеция(17), chronic blepharitis	INF ω +, INF α 2+ 21OH- , SCC+, GAD- , NALP5- AADC-, IL17F-, IL22+	Ж	20	p.R257*	p.R257*
IX	11.	XHH(6)	INF ω +, INF α 2+ 21OH+, SCC-, GAD+, NALP5- AADC+, IL17F-, IL22-	М	9	Нет данных	Нет данных

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
X	12.	ГПТ(5), ХНН(11), ХКСК, Алопеция(5), мальабсорбция(5), ПигРетинит(0.2), В12анемия	INF ω +, INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD+ , NALP5+, AADC+ , IL17F, IL22+ CYP1A2+	М	26	p.R257*	p.R257*
XI	13.	ХКСК (1,5), ГПТ (3)	-	Ж	5	p.R257*	Не найдена
XII	14.	ГПТ(3) ХКСК (5)	INF ω +, INF α 2+ 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+,	Ж	5	p.C302(C,Y)	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC- , IL17F-IL22-				
XIII	15.	ХКСК(7), ГПТ(7), ХНН(7), ПИЯ (18)	Не исслед	Ж	35	Не исследована	Не исследована
XIV	16.	ХКСК, ГПТ(5), ХНН(7), Алопеция	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD- , NALP5+ AADC+ , IL17F+ , IL22+	М	13	p.R257*	p.R257*
XV	17.	ХКСК, ГПТ(4), мальабсорбция	INF ω + , INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD+ , NALP5-	М	14	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			,AADC+ , IL17F+ , IL22+				
XVI	18.	ГПТ	INF ω + , INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5+ AADC+ , IL17F+ , IL22+	Ж	7	p.R257*	p.R257*
XVII	19.	ХНН(10),СД(8), витилиго , ГПТ(5), ГТ(9), мальабсорбция,	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD- , NALP5+ AADC+ , IL17F- , IL22+	М	12	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XVII	20.	ГПТ(8), ХНН(14) задержка роста, ПИЯ (25)	INF ω +, INF α 2+ 21OH+ , SCC-, GAD- , NALP5+ AADC+, IL17F+, IL22+ CYP1A2-	Ж	25	p.R257*	c.967- 979del13bp
XIX	21.	ГПТ(11), ХНН(13), СД(16), витилиго (17) ХПН (21)	INF ω +, INF α 2+ 21OH+, SCC+ GAD+, NALP5- AADC+, IL17F- IL22+	М	22	p.T16M	c. 821 del G

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследовани я	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XX	22.	Хкск (1,5), ГПТ (8), ХНН (9), ГТ (10)	Не исследованы	Ж	15 (потерян контакт)	Нет данных	Нет данных
XXI	23.	ГПТ(3), ХНН(5), ХКСК(5), мальабсорбция (5), Алопеция(8)	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+ AADC+ , IL17F- IL22+	Ж	12	p.R257*	p.R257*
XXII	24.	ГПТ (7), ХКСК (7), ХНН (7), В12анемия (7), ГТ, мальабсорбция, витилиго (14)	Не исследованы	Ж	17умерла	Нет данных	Нет данных

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XXIII	25.	ГПТ(3)	INF ω + , INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5+ AADC- , IL17F- IL22-	М	5	p.R257*	p.R257*
	26.	ХКСК(8),ГПТ(9), ХНН(13), ГТ(10), ПИЯ(13)	-	Ж	15	p.R257*	p.R257*
XXIV	27.	ХКСК (1), ГПТ (5), ГЗЭ	-	Ж	7	p.R257*	p.R257*
XXV	28.	ГПТ(7), ХКСК, ХНН(7), АИГ (7),	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC- GAD+ ,	Ж	21.42	p.R257*	p.E298K

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		ПИЯ (14), мальабсорбция (4)	NALP5+ AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+				
XXVI	29.	ХНН(12), В12- анемия(5), витилиго(9), ГЗЭ(12), птоз, тугоухость (3), мальабсорбция (5), СД (15)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	М	18	p.Leu323sefs* 51	p.P326L

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследовани я	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XXVII	30.	СД(10), ГПТ (11)	INF ω +, 21OH- , SCC- , GAD+ , NALP5- AADC- , IL17F-IL22-	М	14	p.T16M	p.K83E
XXVIII	31.	АИГ (1,5), Мальабсорбция (2), ХКСК (3), ХНН (7)	-	М	8	p.R257*	p.R257*
XXIX	32.	ГПТ(3),ХКСК(1), мальабсорбция (3)	INF ω +, INF α 2+, 21OH- SCC- , GAD+ , NALP5- ,AADC+ ,	М	5	p.R257*	p.Leu323sefs* 51

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			IL17F- , IL22+ CYP1A2-				
XXX	33.	ГПТ(13), ХНН(12), ХКСК(8),ПИЯ(15), ГТ(14)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ SCC+ , GAD+ , NALP5+ AADC+ , IL17F- , IL22+ CYP1A2-	М	25	p.R257*	P.R257*
XXXI	34.	ГПТ(11), , ХКСК (15), ГЗЭ, ХНН (26), мальабсорбция (26)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC+ , GAD- ,	М	31	p.R257*	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5+, AADC- , IL17F, IL22+ CYP1A2-				
XXXII	35.	ГПТ(4), ХКСК(4), ХНН(4), ГЗЭ, Алопеция (14)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+ SCC+, GAD+ , NALP5- , AADC- , IL17F+ , IL22+ CYP1A2-	М	19	p.R257*	p.R257*
XXXIII	36.	ГПТ(6), ПигРетинит(7), СД	-	М	23	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		(15), ХНН (16), ГЗЭ, витилиго (20)					
	37.	ГПТ (3)	-	Ж	9	p.R257*	p.R257*
XXXIV	38.	ГПТ(2)	INF ω +, INF α 2+, 21OH- , SCC- , GAD+ , NALP5+ AADC- , IL17F- IL22- CYP1A2-	Ж	10.5	p.R257*	Не найдена
	39.	ХНН (8) Витилиго (10), ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+ 21OH+, SCC+ , GAD- ,	М	15	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5-, AADC+ , IL17F-				
XXXV	40.	ХКСК(4), ГПТ(9), ХНН(9), ПИЯ (19)	INF ω + , INF α 2+ 21ОН- , SCC+ , GAD+ , NALP5- AADC+ , IL17F- , IL22+	Ж	28	p.R257*	p.W78R
	41.	ХКСК(4), ГПТ(10), ХНН(10), мальабсорбция (18), Алопеция(18), ПИЯ	INF ω + , INF α 2+ 21ОН- , SCC+ GAD+ , NALP5+	Ж	28	p.R257*	p.W78R

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		(15), ГЗЭ, ПигРетинит (26)	AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-				
XXXVI	42.	ХКСК(5), ХНН(13), ГПТ(10), Алопеция(18)	INF ω + , INF α 2+ 21ОН+ , SCC- GAD+ , NALP5- AADC+ , IL17F- , IL22+	М	41.58	p.A58V	p.A58V
	43.	ХКСК (0,3), мальабсорбция (1), АИГ (2),	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC- ,GAD- ,	М	6†	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		липоатрофия (2), ХНН (5)	NALP5- , AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2+				
XXXVII	44.	ГПТ(10), Алопеция(13), ХКСК (20)	INF ω + , INF α 2+ ,21OH+ , SCC- , GAD- , NALP5- AADC- , IL17F- , IL22-	М	25	p.R139*	p.R139*
XXXVIII	45.	ХКСК(1), СД(1), ГТ (2), АИГ(3)	-	Ж	10	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XXXIX	46.	ХКСК(5), ХНН(10), ГЗЭ	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD+ , NALP5+ AADC+ , IL17F+ , IL22+	Ж	17	p.R257*	Не найдена
XL	47.	ХКСК(0), ГПТ(5), ХНН(5), АИГ (5), мальабсорбция(14), , аспления(18) ГЗЭ, Сухой кертит (16), Птоз витилиго(15), ПИЯ(16), ГТ, НТГ (27)	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD- , NALP5+ AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-	Ж	27	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XLI	48.	ГПТ(16), ХНН(13), ХКСК(4), Алопеция(12), В12- анемия(25)	INF ω +, INF α 2+ 21ОН+ , SCC+ GAD+ , NALP5- AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2+	М	28	p.R257*	p.R257*
XLII	49.	ГПТ(10), ХКСК(9), ХНН(12), Алопеция, ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+ 21ОН+ , SCC+ GAD+ , NALP5+ AADC- ,	Ж	18	p.R257*	p.Leu323sefs* 51

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			IL17F- IL22+, CYP1A2-				
XLIII	50.	ХКСК(2), Алопеция(12)	INF ω +, INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5- ,AADC+ , IL17F- , IL22+, CYP1A2-	М	39	p.R257*	p.R257*
	51.	ХКСК(1), Алопеция(13)	INF ω +, INF α 2+ 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5- AADC- ,	М	35	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-				
XLIV	52.	ХКСК (0,8), ангулярная эритема (0,9), мальабсорбция (1), ХНН (2,5), пневмонии (1)	-	М	4	p.R257*	p.R257*
XLV	53.	ХНН(10),ХКСК(10) , Алопеция(10)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ SCC+ , GAD+ , NALP5-	М	13	p.R257*	p.T16M

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+ , IL17F+ , IL22+ CYP1A2+				
XLVI	54.	ХКСК (0.2), ангулярная эритемия (1), витилиго(4)алопеци я (6), ГПТ (7), птоз (7)			8	p.R257*	p.R257*
XLVII	55.		INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD+ , NALP5+	F	9	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+ , IL17F+ , IL22+				
XLVIII	56.	ХКСК(1.5), ХНН(10), ГПТ(3), ГЗЭ, ГТ(10)	INF ω + , INF α 2+ 21OH+ , SCC+ GAD- , NALP5+ ,AADC- , IL17F- , IL22+	F	29	p.R257*	c.1053_1060de l
XLIX	57.	ХНН(5), ГПТ(5)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ GAD+ , NALP5-	M	8	p.R257*	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			,AADC+ , IL17F+ , IL22+ CYP1A2-				
L	58.	ГПТ (1), мальабсорбция (4) , птоз (11), ГЗЭ	-	Ж	11	p.R257*	p.R257*
LI	59.	ХКСК, Алопеция(6), мальабсорбция (7), МетафДисплазия(1 1), ГПТ(11), СД(11), В12-анемия(10), ТИН (14)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+	М	14	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LII	60.	ГПТ(8), ХНН(4)	<i>INF</i> ω +, <i>INF</i> α 2+, <i>21OH</i> +, <i>SCC</i> +, <i>GAD</i> +, <i>NALP5</i> +, <i>AADC</i> +, <i>IL17F</i> +, <i>IL22</i> +	F	20	p.R257*	p.R257*
LIII	61.	ГПТ(4), ХНН(6), ХКСК(1), ПИЯ(13), Алопеция(5), мальабсорбция (3)	<i>INF</i> ω +, <i>INF</i> α 2+, <i>21OH</i> +, <i>SCC</i> +, <i>GAD</i> +, <i>NALP5</i> +,	F	19	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC- , IL17F+ , IL22+				
LIV	62.	ГПТ(6), ХКСК	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+	F	30	p.R257*	p.R257*
LV	63.	ГПТ(4), ХНН(10), ГТ(9), ГЗЭ	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ ,	Ж	15	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			SCC+ , GAD- , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+				
LVI	64.	ГПТ (3)	INF ω + , I NF α 2+ , 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5+ , AADC- , IL17F- , IL22+	Ж	11	p.R257*	p.T16M
LVII	65.	ГПТ (3.5)	--	Ж	15	p.R257*	p.R257*
	66.	ХКСК (3), ГПТ (3), ПИЯ	INF ω + , INF α 2+ ,	Ж	27	Не проведено	Не проведено

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		(15), мальабсорбция , долихосигма (15), ГЗЭ, ХНН (20), алопеция (20), В12анемия (27)	21ОН+, SCC+, GAD+ , NALP5+ , AADC+, IL17F+				
LVIII	67.	ХКСК(2), АИГ(2), ХНН(5), В12анемия (12), Алопеция (14), ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+, 21ОН-, SCC+ , GAD+ , NALP5- , AADC- , IL17F- , IL22+, CYP1A2+	М	19	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
	68.	ХКСК (1), ГЗЭ, алопеция (9), ХНН (10)	-			p.R257*	p.R257*
LIX	69.	ХКСК(3), ГПТ(7), ХНН (8), алопеция (8), В12анемия (12), ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD+, NALP5-, AADC+, IL17F-, IL22+, CYP1A2+	М	22	p.A399P	p.A399P
LX	70.	ГПТ(11), ХНН(11)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+,	М	13	p.R257*	p.Leu323sefs* 51

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			SCC- , GAD- , NALP5+ , AADC- , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-				
LXI	71.	XHH(3,5), XKCK(6), Алопеция(5)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+	М	14	c.1497del	c.1497del

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXII	72.	ХКСК(1), ГПТ(7), ХНН(9)	-	Ж	16	IVS1_IVS4	IVS1_IVS4
LXII	73.	ХКСК(2), ХНН(8), ГПТ(8), мальабсорбция(19), АПККА(23), ПИЯ, Алопеция(7), МетафДисплазия (10)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC+ , GAD- , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+	Ж	27	p.R257*	p.R257*
LXIII	74.	ХНН (9)	-	М	10	p.R257*	p.R257*
LXIV	75.	ХКСК (5), Алопеция(5), ХНН(10), блефарит	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ ,	М	16	p.W78R	p.W78R

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			SCC+ , GAD- , NALP5- , AADC- , IL17F+ , IL22+ CYP1A2-				
LXV	76.	ХКСК(1), ХНН(9), Алопеция(7),ГЗЭ	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5- , AADC- , IL17F+ , IL22+	М	11	p.R257*	p.R257*
LXVI	77.	ХНН(9), ХКСК(1.5)	INF ω + , INF α 2+ ,	F	16	p.R257*	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+				
LXVII	78.	ГПТ (4), ХКСК (7), ХНН (8), В12анемия (15) , птоз (16)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+			p.R257*	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXVIII	79.	ХНН(6), ХКСК(0.3), АИГ(4), птоз, СД (19)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC-, GAD+, NALP5+, AADC+, IL17F+, IL22+, CYP1A2+	М	21	p.R257*	p.R257*
LXIX	80.	ХКСК (1.5), мальсорбция (0.5), ХНН (4)	-	М		p.R257*	p.Leu323sefs* 51
	81.	ГПТ (4), мальабсорбция (4)	-	Ж		p.R8H	c. 879+1G>A

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследовани я	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXX	82.	ХНН(4), ХКСК(2), мальабсорбция, аут.эритема (5), АИГ(6)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC+ , GAD+ , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+	М	9	p.R257*	p.R257*
LXXI	83.	ГПТ (12), анорексия невроза	INF ω + , INF α 2+	Ж	15	Не проведено	Не проведено
LXXII	84.	ГПТ(6), ХКСК (5), ХНН(10), птоз, мальабсорбция (6)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC+ , GAD+ , NALP5+ ,	Ж	22	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+ , IL17F+ , IL22+				
LXXIII	85.	ХКСК(7), АИГ(5), ГЗЭ, эритема с лихорадкой(5)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD- , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+	Ж	10	p.R257*	p.Q94*
LXXIV	86.	ГПТ(8), ХКСК(2), мальабсорбция (1)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD+ ,	Ж	22.5	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2+				
LXXV	87.	ГПТ(7), мальабсорбция(7)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+ ,AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-	Ж	11.5	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXXVI	88.	ХКСК(0), АН(5), ГПТ(5), Витилиго(4), В12анемия (9)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+ , GAD- , NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2+	Ж	13	p.R257*	p.C434*
LXXVII	89.	ХКСК(4), Алопеция(11), ХНН(22)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC- , GAD+ , NALP5,	М	24	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+ , IL17F- , IL22+ CYP1A2+				
LXXVIII	90.	ГПТ(6), ХКСК(6), ХНН(6)	-	Ж	28	p.R257*	p.M1T
LXXIX	91.	ГПТ(8)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC- , GAD- , NALP5- , AADC- , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	Ж	13	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXXX	92.	ГПТ(14), ХНН(11), ХКСК(5), мальабсорбция(14), ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC-, IL17F- , IL22+, CYP1A2-	М	21	p.A58V	p.A58V
LXXXI	93.	СД(9), ГПТ(10), ХКСК(1), АИГ (15), В12-анемия(10), Алопеция(15)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC- , GAD+ , NALP5+ , AADC+,	Ж	26.5	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			IL17F- , IL22+ , CYP1A2-				
LXXXII	94.	ХКСК (3), ГПТ(10),	INF ω + , INF α 2+ , 21OH, SCC- , GAD+ , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	Ж	30	p.R257*	p.K221*
LXXXIII	95.	ГПТ (12), ХНН !10), ХКСК	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD+ ,	М	20	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5- , AADC+ , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-				
LXXXIV	96.	ГПТ(5), ХНН(4), ХКСК(1), мальабсорбция, ГЗЭ, эпилепсия (8)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН+ , SCC- , GAD- , NALP5- , AADC- , IL17F+ , IL22+ , CYP1A2-	М	14	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXXXV	97.	ХКСК(0.9), ХНН(4), ГПТ(4), АГ(1.5)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+, GAD- , NALP5-, AADC+, IL17F+, IL22+, CYP1A2+	М	8	p.R257*	p.R257*
LXXXVI	98.	ГПТ(9), ГТ (9), ХНН(9), ХКСК (0.2), алопеция(20), ПИЯ(19), мальабсорбция(26)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+, , GAD+, NALP5+	Ж	31	p.R257*	p.T16M

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			,AADC- , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+				
LXXXVI I	99.	ГПТ (2), ХНН (10), ХКСК (11), Мальабсорбция (20)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+ , GAD- , NALP5+ , AADC+ , IL17F-	Ж	24	Не проведено	Не проведено
LXXXVI II	100.	ХКСК (4), ГПТ(4), АИГ(3), мальабсорбция (3)		Ж	5,5	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
LXXXIX	101.	ГПТ , ХКСК (14), алопеция (15), ХНН (23), мальабсорбция (40), аспления (40)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+ , GAD- , NALP5+, AADC+ , IL17F- , IL22+, CYP1A2-	Ж	45	p.R257*	p.W78R
XC	102.	ХКСК (7), ХНН(4), ГПТ(4)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+ , SCC+, GAD- , NALP5-,	М	10	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC- , IL17F- , IL22+				
ХСІ	103.	ХКСК(2), ГПТ(3.5), мальабсорбция (2), алопеция (7)	INF ω + , INF α 2+ , 21ОН- , SCC- , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F+ , IL22+ CYP1A2+	Ж	8	p.R257*	p.R257*
ХСІІ	104.	ХНН(10), Алопеция(20), В12- анемия(8), повышение печеночных	INF ω + , INF α 2, 21ОН+ , SCC+ , GAD+ , NALP5, AADC+ ,	М	27	p.R257*	p.T16M

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		ферментов(10), сухой кератит(20), ХКСК (6)	IL17F- , IL22+ INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5- ,AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+				
ХСIII	105.	ХКСК (0), витилиго (2)	-	М	3	p.R257*	p.Leu323sefs* 51
	106.	АИГ(1,5), ХКСК (3), ГПТ (4), ХНН (5)	-	Ж	5	p.R257*	p.Leu323sefs* 51

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследовани я	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
	107.	ГПТ (3)	INF ω +, 21ОН-, , SCC-, GAD+ , NALP5-, AADC-, IL17F-	М	6	p.R257*	p.R257*
XCIV	108.	ХКСК (0), ГПТ, ТИН (3), АГ (3), ХНН (4), хрон блефарит, сухой кератит, ГЗЭ	-	Ж	8	p.R257*	p.R257*
XCV	109.	ГПТ(4), ХНН(5), ХКСК, ПИЯ	INF ω +, INF α 2+, 21ОН-, , SCC-, GAD-, NALP5+	Ж	21	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			,AADC- , IL17F- , IL22+				
ХСVI	110.	ГПТ(6), ХНН(19), ХКСК(6), СД(20)	-	М	33#	p.R257*	p.S158*
ХСVII	111.	ГПТ(10), ХКСК(3), ГЗЭ, Алопеция(10)	INF ω +, INF α 2+, 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5+, AADC- , IL17F+ , IL22+ INF ω +, INF α 2+, 21OH+ , SCC+, GAD+ ,	Ж	16	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5- ,AADC+ , IL17F- , IL22+, CYP1A2-				
ХСVIII	112.	ХКСК(1,5), мальабсорбция, долихоколон (3), ангулярная эритема (1)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+ , INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ ,	М	7	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			GAD+ , NALP5- ,AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+				
XCIX	113.	ГПТ(6), ХНН(17)	INF ω + , INF α 2- , 21OH+ , SCC+ , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+ INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ ,	Ж	30	p.R257*	Не найдена

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			GAD+ , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2+				
C	114.	ХКСК(1), ХНН(15)	INF ω +, 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5- , AADC- , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	M	29	p.R257*	p.R257*
CI	115.	ГПТ (12), ГЗЭ	INF ω - , INF α 2- , 21OH+ , SCC- , GAD- ,	M	24	p.R257*	p.R471C

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			NALP5-, AADC+, IL17F-, IL22-				
СП	116.	ГПТ(15), ХНН(15), ХКСК(15), мальабсорбция, Алопеция (15)	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+, GAD+, NALP5+, AADC+, IL17F+, IL22+,	Ж	23	Не проведено	Не проведено
СП	117.	ХКСК(3), ХНН(6), мальабсорбция (7),	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+,	М	13	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		Алопеция(4), ГЗЭ, птоз	GAD+ , NALP5- , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-				
CIV	118.	ГПТ(8), ХКСК(14), ХНН(14), ГЗЭ, мальабсорбция (29), ГТ(14), сухой кератит(29)	INF ω + , INF α 2- , 21OH+ , SCC- , GAD+ , NALP5+ , AADC+ , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	Ж	31	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
	119.	ХКСК(2), ХНН(5), ГПТ(3), АИГ(4)ТИН (6)	INF ω +, INF α 2- , 21OH+, SCC- , GAD+, NALP5+, AADC+, IL17F-, IL22+, CYP1A2+	Ж	9	p.R257*	p.R257*
	120.	ХКСК(1), ГПТ(1)	INF ω +, INF α 2- , 21OH+, SCC- , GAD-, NALP5-, AADC+, IL17F+, IL22+ CYP1A2-	Ж	5	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
	121.	ГПТ (12)	-	Ж	14	p.R257*	p.R257*
	122.	ГПТ (5), ХКСК (6), ХНН (16), ПИЯ (16)	-	Ж	17	p.R257*	p.R257*
XCIV	123.	ХКСК(4), ХНН(13), Алопеция(16)	INF ω +, INF α 2+, 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5- ,AADC- , IL17F- , IL22+ , CYP1A2-	М	29	p.R257*	p.L13P
XCV	124.	Витилиго(10), ГПТ(15)	-	М	28	p.R257*	A58V
	125.	ГПТ(4), Метаф.дисплазия	-	М	24#	p.R257*	A58V

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		(17), фиброма уха(11), мальабсорбция					
ХСVI	126.	ХКСК(10), ГПТ(11), мальабсорбция(4), витилиго(19) СД (28)	-	Ж	30	p.R257*	p.R257*
	127.	ХКСК(1), ХНН(10)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD+, NALP5+, AADC+,	Ж	24	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			IL17F- , IL22+, CYP1A2-				
XCVII	128.	ГПТ(6),ХКСК(0), ХНН(9)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH- , SCC- , GAD- , NALP5- , AADC+ , IL17F+ , IL22+ CYP1A2-	М	14	p.R257*	p.R257*
	129.	ХНН(8),ГПТ(12), ГЗЭ (8), ПИЯ(13)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD- , NALP5+ ,	Ж	19	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC- , IL17F+ , IL22+ CYP1A2-				
ХСVIII	130.	ХКСК(0.8), Алопеция(13)	INF ω + , INF α 2+ , 21OH+ , SCC+ , GAD- , NALP5+ , AADC- , IL17F- , IL22+ CYP1A2-	М	22	p.R257*	Не найдена
	131.	ХКСК (1), ГПТ (5), ХНН (7)	-	М	19	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
XCIX	132.	ГПТ(4), ХНН(5), ХКСК(3), СД(2)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD+, NALP5+, AADC+, IL17F-, IL22+	Ж	14	p.R257*	p.A58V
CX	133.	ХКСК(1), ГПТ(7), ХНН(7), мальабсорбция, аспления (19), сухой кератит (10), Алопеция, ПИЯ(16)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD+, NALP5+, AADC-, IL17F+,	Ж	30	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			CXIIIL22+, CYP1A2-				
CXI	134.	ХКСК(1), ХНН(5), ГПТ(3), ГТ(8), птоз (6), Алопеция(4), ГЗЭ	INF ω +, INF α 2+, 21ОН+, SCC+, GAD+, NALP5-, AADC-, IL17F, IL22+, CYP1A2-	М	25	p.R257*	p.R257*
CXII	135.	ХКСК (0), мальабсорбция (1,5), ангулярная эритема (3),	-	Ж	8	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
		алопеция (4), ГПТ (7)					
СХІІІ	136.	ХКСК(1), ХНН (4), ГПТ (4)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD- , NALP5- , AADC- , IL17F, IL22+	М	7	p.R257*	p.R257*
СХІV	137.	ХКСК(2), ГПТ(5), ГЗЭ, АИГ (5), мальабсорбция (4), Метаф.дисплазия(1 1),	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC+, GAD- , NALP5- ,	Ж	16	p.R257*	p.R257*

Семья	Пациент	Компоненты	Аутоантитела	Пол	Возраст последнего обследования	Мутации в гене <i>AIRE</i>	
			AADC+, IL17F, IL22+, CYP1A2+				
CXV	138.	ГПТ (3), мальабсорбция (3), Пигмент. Ретинит (3), ХНН (10)	INF ω +, INF α 2+, 21OH+, SCC-, GAD+, NALP5+, AADC-, IL17F+, IL22+, CYP1A2-	Ж	13	p.R257*	p.A58V