

На правах рукописи

Орлова

Елизавета Михайловна

**АУТОИММУННЫЙ ПОЛИЭНДОКРИННЫЙ СИНДРОМ 1
ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ,
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ**

14.01.02 -эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

\

Москва - 2017

Работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(директор - академик РАН И.И.Дедов)

Научный консультант: **Петеркова Валентина Александровна**

доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН, директор Института детской эндокринологии
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Официальные оппоненты: **Румянцев Александр Григорьевич**

доктор медицинских наук, профессор, академик
РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Детской
гематологии, онкологии и иммунологии им.
Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Башнина Елена Борисовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
эндокринологии Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

Петрайкина Елена Ефимовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры
доказательной медицины Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы
народов»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится 2018 года в часов

на заседании диссертационного совета Д.208.126.01 в ФГБУ «НМИЦ
эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия
Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России и на сайте www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан « » 2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Елена Викторовна Суркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

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 синдромов (АПС), предложенная М.Нойфелдом и Р.М.Близзардом (Neufeld and Blizzard) в 1980 году на симпозиуме, посвященном аутоиммунным эндокринным болезням в Нью-Йорке, 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 Нойфелда дополнилась еще несколькими типами аутоиммунных полиэндокринных синдромов на основании более детального клинического разделения. 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 финско-германский консорциум по APECED (Finnish-German APECED consortium), 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. 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*.

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. Нашей научно-исследовательской группой ранее была выполнена и опубликована работа, в которой было описано 44 пациента с АПС 1 типа (Орлова, 2005 год). За прошедший период времени выявлено более 80 новых случаев заболевания 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 аутоиммунным 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 альфа-2-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, не описанные 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 НЕК-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 альфа-2-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 паращитовидной 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 в изучении 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 когортой

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 альфа-2-интерферону позволяет предложить данный метод 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-ОН) 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 к интерферону 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-ОН 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 результатов

Результаты и основные положения диссертационной работы за период 2002 – 2017 годы были доложены более чем на 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;
- 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.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование

В исследование были включены следующие группы пациентов (Рисунок 1):

- Пациенты, соответствующие критериям диагноза АПС 1 типа (138 человек);
- Пациенты, не соответствующие критериям АПС 1 типа (97 человек), но имеющие одно из трех основных 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).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

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, рецидивирующего более двух раз за 6 месяцев или сохраняющегося в течение более трех месяцев. Критерием ГПТ было снижение уровня кальция ниже нижней границы нормы при повышении фосфора в крови выше нормы и сниженном или нормальном паратгормоне, 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. Аутоиммунная энтеропатия устанавливалась при наличии симптомов хронической диареи или хронических запоров. Аутоиммунный гепатит 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). 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.

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).

Генетические исследования: 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 с использованием праймеров и проб для *AIRE* (экзоны 1-9). Исследование гена *AIRE* проводилось в лаборатории НЛБО ФГБУ МГНЦ (Москва), Лаборатории генетики Университета Бергена (Норвегия) и в лаборатории генетики ФГБУ «НИМЦ эндокринологии» Минздрава России (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/>).

Для определения аутоантител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$, IL-22, IL-17F, 21ОН, SCC, NALP5 использовалось два метода: метод радиоиммунного анализа (РИА) для определения аутоантител к интерферонам- ω и $-\alpha 2$, IL-22, IL17F, 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 Э.С.Хусби (E.S. Husebye).

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.

Результаты

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.

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.

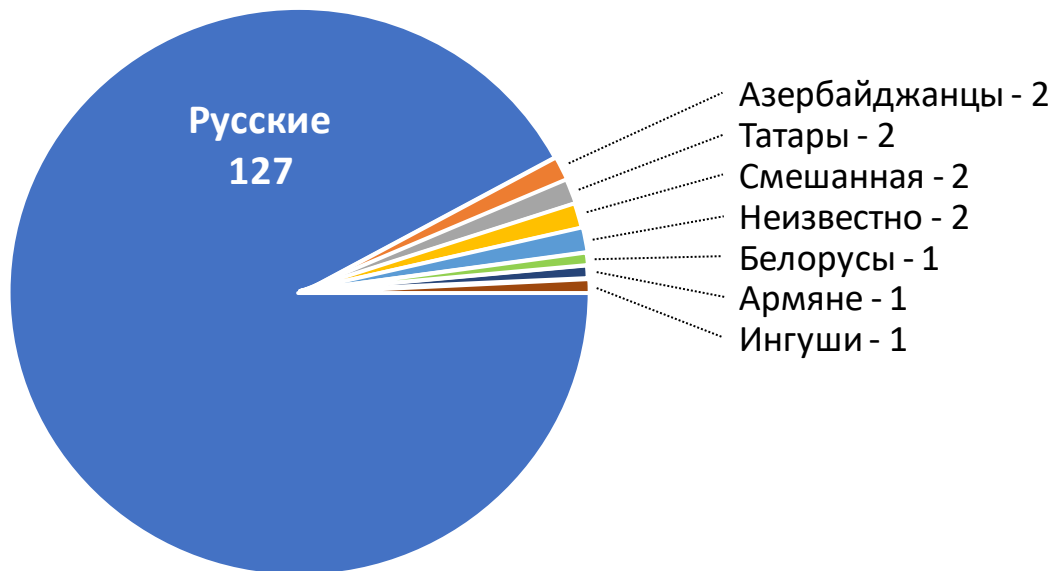


Рисунок 2. Национальный состав российской когорты пациентов с АПС 1 типа.

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.

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* (было найдено одна или две 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 1. 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 ¹	32 (44)	24/20	15,6 [7-29,0]
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 ²	48 ² (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

¹ пациенты с постоянным прикусом² женщины старше 15 лет

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. С восемью пациентами контакт был утрачен более чем два года назад (8/138). Из оставшихся, 44% (57/130) пациентов наблюдались нами в течение более 10 лет, 21% (27/130) наблюдались нами более 5 лет, 32% (41/130) наблюдались нами более 1 года, 10% (13/130) наблюдались менее года. 114 из 138 пациентов проходили стационарное или амбулаторное обследование в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России) минимум один

раз. Двадцать четыре пациента наблюдались в других клиниках РФ, но мы располагали медицинской информацией об их ежегодных обследованиях.

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 (Рисунок 3).

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.

В дебюте заболевания пациент попадает в большинстве случаев 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 могут являться «визитной карточкой» АПС 1 типа и требуют настороженности от педиатров и дополнительного наблюдения и обследования.

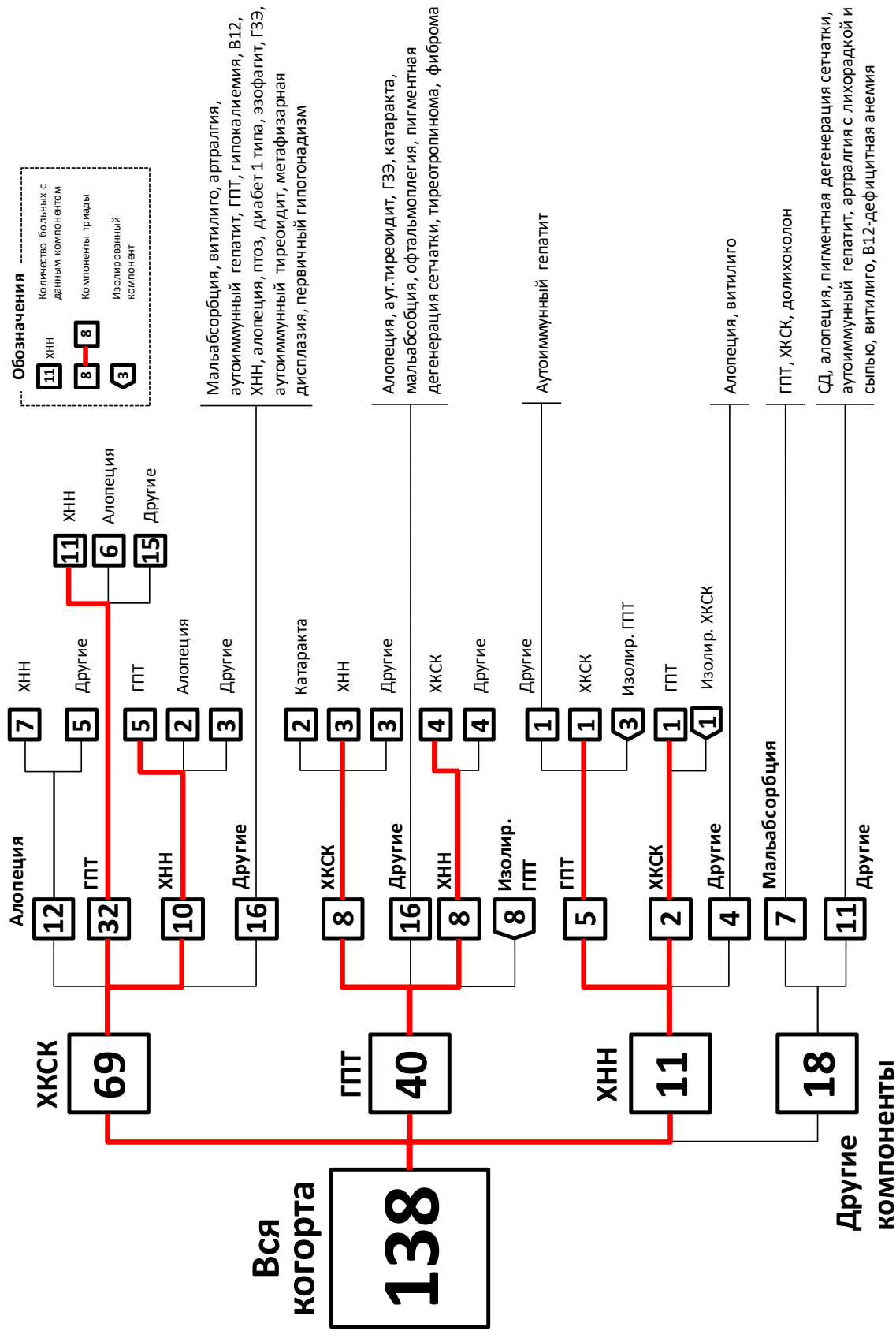


Рисунок 3. Порядок манифестации симптомов

Анализируя средний возраст манифестации компонентов (Рисунок 4), 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 медиана возраста установления диагноза (8 лет). На этом основании можно заключить, что мальабсорбция, аутоиммунный гепатит и аутоиммунная эритема, птоз (не врожденный) у детей младшего возраста может быть ранним проявлением АПС 1 типа, и дети с такими проявлениями подлежат обследованию для исключения АПС 1 типа.

Таблица 2. Частота компонентов в разных возрастных группах в российской когорте 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 ¹	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%)
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 ²	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,5%)	13 (15,1%)	10 (16,1%)	11 (26,2%)	4 (20%)

¹ Гипоплазия эмали зубов оценивалась у детей с постоянным прикусом

² Для женщин старше 15 лет

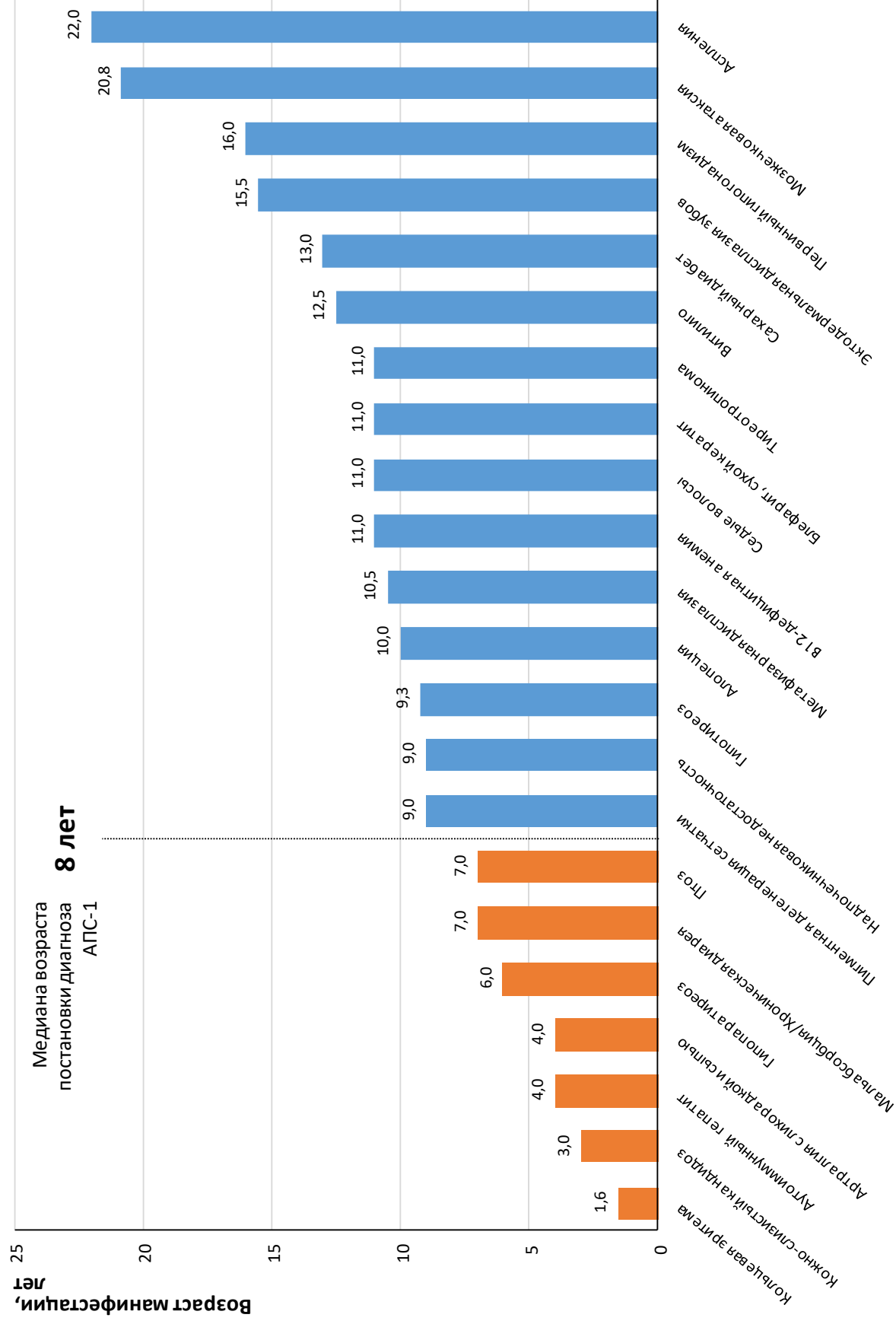


Рисунок 4. Средний возраст манифестации компонентов

Причины смерти

За пятнадцать лет наблюдения умерло двенадцать (9%, 12/138) пациентов в возрасте от 9 до 33 лет (медиана 19,5 лет) (Таблица 3). Длительность течения заболевания от момента манифестации до смерти у этих пациентов составила от 7 до 28 лет (медиана 14,3 года). Самой частой причиной смерти была вирусная пневмония (30%, 4/12), второй по частоте – декомпенсация надпочечниковой недостаточности (15%, 2/12).

Таблица 3. 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)	Неизвестна (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)	Неизвестна (пневмония, дыхательная недостаточность?)
М	33	ГПТ(6), ХНН(19), ХКСК(6), СД(20)	Декомпенсация надпочечниковой недостаточности

Пол	Возраст смерти	Компоненты (возраст манифестации)	Причина смерти
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

В нашей когорте за период наблюдения, в отличие от других исследований, не было зафиксировано ни одной смерти в результате печеночной недостаточности на фоне молниеносного аутоиммунного гепатита. 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.

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

Таблица 4. Редкие проявления у пациентов с АПС-1 в российской когорте пациентов

Компонент	Число случаев (%)
Пигментный ретинит	5 (4%)
Метафизарная дисплазия	4 (3%)
Аутоиммунная красно-клеточная аплазия	1
Тиреотропинома	1
Мозжечковая атаксия	1
Липоатрофия	1
Тугоухость	1

Исследование гена *AIRE*

Для генетического анализа были доступны образцы ДНК 128 пациентов (256 хромосом). Мутации были найдены в 245 хромосомах. Мы установили частую мутацию для российской популяции p.R257* (с.769C>T), а также обнаружили дополнительно 10 новых патогенных мутаций, не описанных прежде в базе данных мутаций в генах человека (HGMD).

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 была выявлена 21 мутация в гене *AIRE*, 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 были найдены на всем протяжении гена, затрагивали все экзоны, кроме двух последних - 13 и 14 (Рисунок 5). Референс, по которому записаны замены нуклеотидов, NM_000383.2.

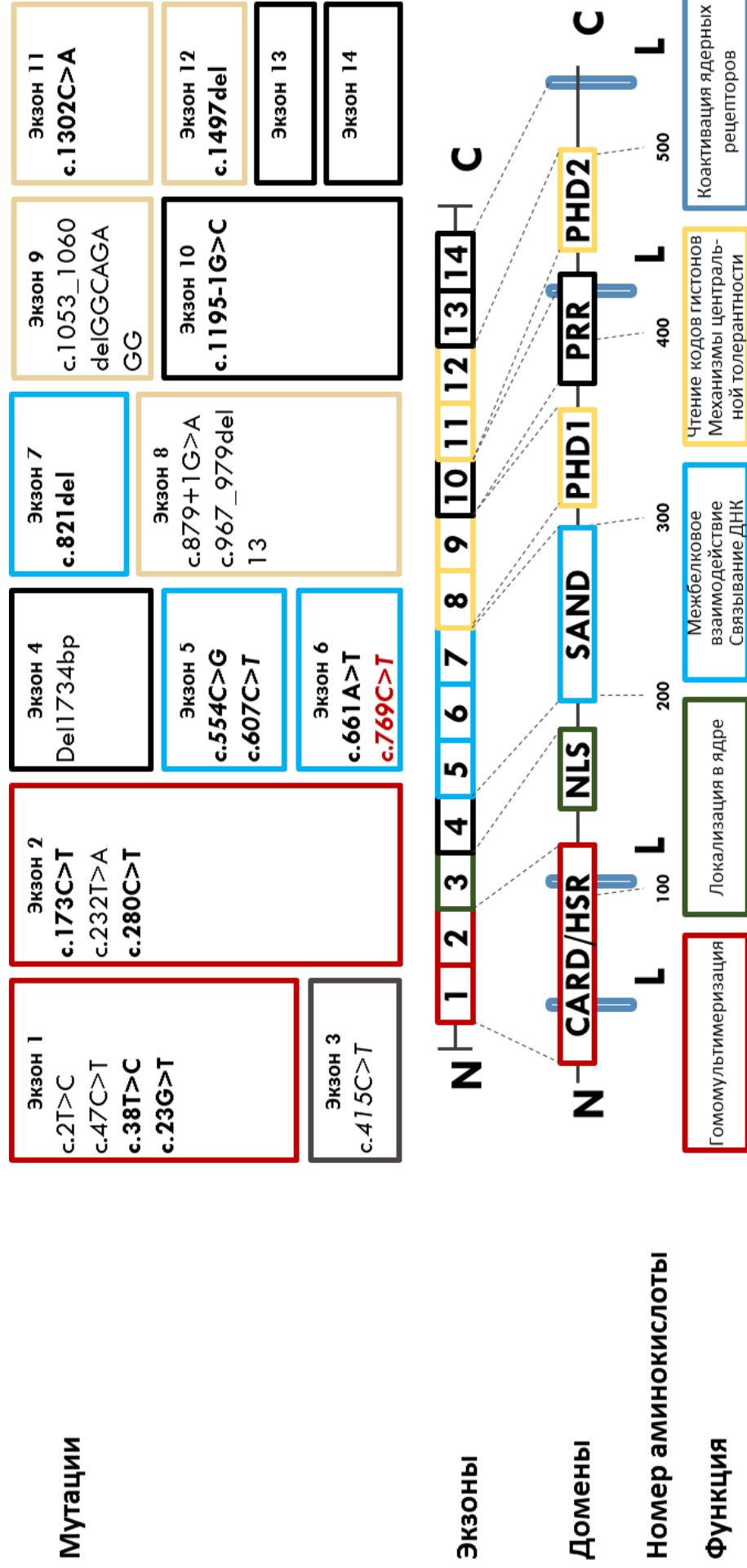


Рисунок 5. Спектр мутаций в гене *AIRE*, выявленных у российских пациентов

Таблица 5. Ранее известные мутации, выявленные в гене *AIRE* в российской когорте пациентов с АПС 1 типа

Число аллелей	Нуклеотидная замена	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

Таблица 6. 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.

Исследование аутоантител к омега-интерферону

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 всех пациентов кроме одного индекс аутоантител был высоким. 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 были исследованы также 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 диагностическая специфичность 99%, таким образом, диагностическая ценность, составила 99,5%. ПЦПР составила 1,0, а ПЦОР 0,99.

Исследование аутоантител к альфа-2-интерферону

Определение индекса аутоантител к альфа-2-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 HEK-blue. 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. 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 альфа-2-интерферону, что свидетельствует о высокой специфичности данного метода в диагностике АПС 1 типа.

Таким образом, отмечалась очень сильная взаимосвязь между положительным индексом аутоантител к альфа-2-интерферону и наличием заболевания АПС 1 типа (критерий χ^2 Пирсона составил 204,4, $p < 0,01$). Диагностическая специфичность аутоантител к альфа-2-интерферону составила 100%, диагностическая чувствительность 91%, а диагностическая эффективность 95,5%. ПЦПР составила 1,0, а ПЦОР 0,96.

Исследование аутоантител к интерлейкину-22 (IL22)

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. Антитела к IL-22 также были исследованы у 59 пациентов без диагноза 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, $p < 0,01$).

Среди 95 пациентов, у которых исследовались аутоантитела к интерлейкину-22 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 индекс 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.

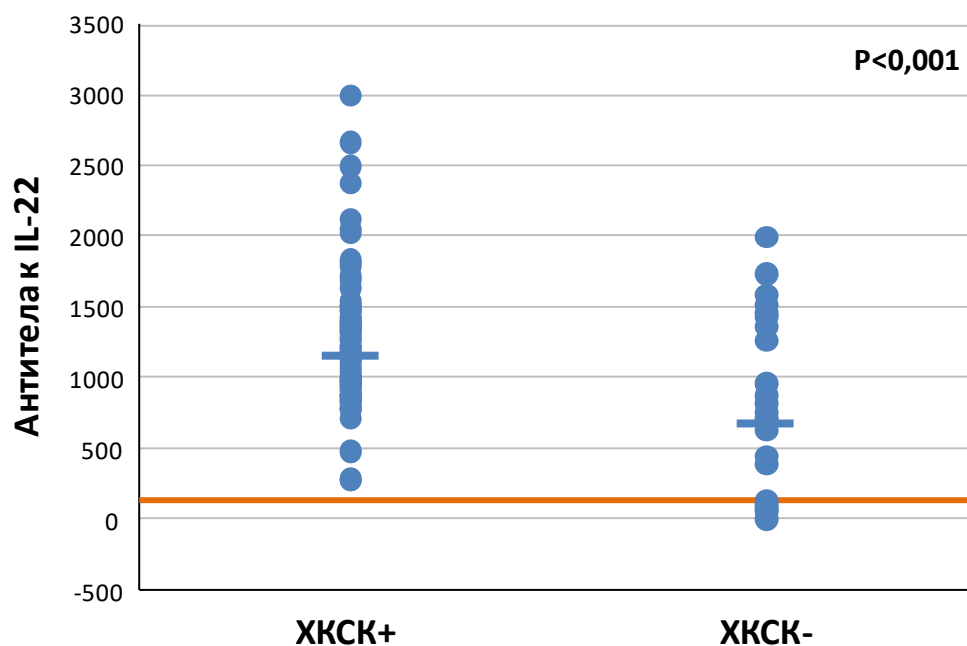


Рисунок 6. Аутоантитела к IL-22 у пациентов с АПС 1 типа с ХКСК и без ХКСК

Исследование аутоантител 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.

Корреляция 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.

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

Исследование аутоантител к 21-гидроксилазе (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. Диагностическая чувствительность метода определения аутоантител 21-ОН для ХНН составила

44 %, а специфичность 70 %, диагностическая эффективность 92 %. ПЦПР составила 0,84, а ПЦОР 0,26.

Исследование аутоантител к NALP5

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 и того 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 7).

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.

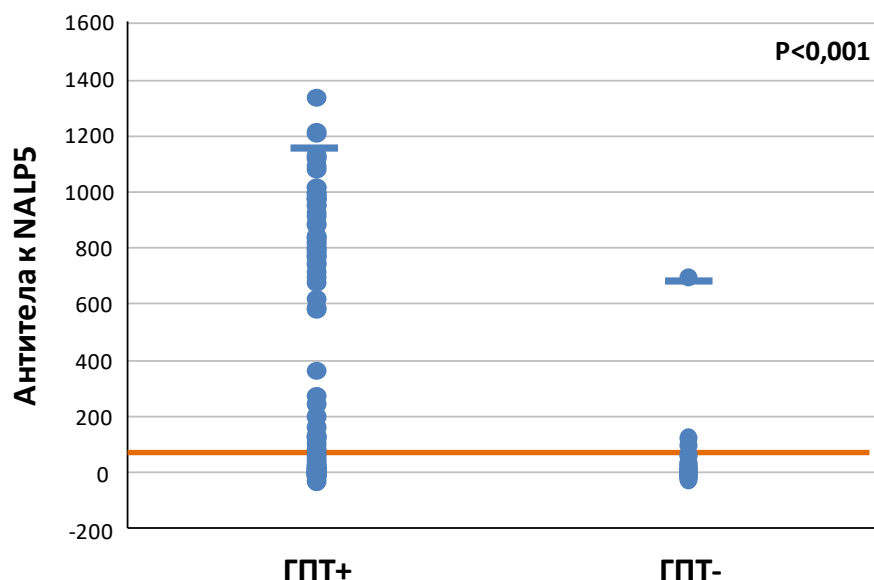


Рисунок 7. Взаимосвязь между высоким индексом антител к NALP5 и наличием гипопаратиреоза.

Аутоантитела к NALP5 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 из 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 относительно низкие (70 и 91 при пороговом значении индекса 65) по сравнению с пациентами с АПС-1. Таким образом, можно считать эти значения слабоположительными или сомнительными.

Исследование аутоантител 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 СYP1A2, 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 СYP1A2 и наличием АИГ. Критерий χ^2 Пирсона составил 0,575, что соответствует относительно сильной связи между этими факторами (Рисунок 8).

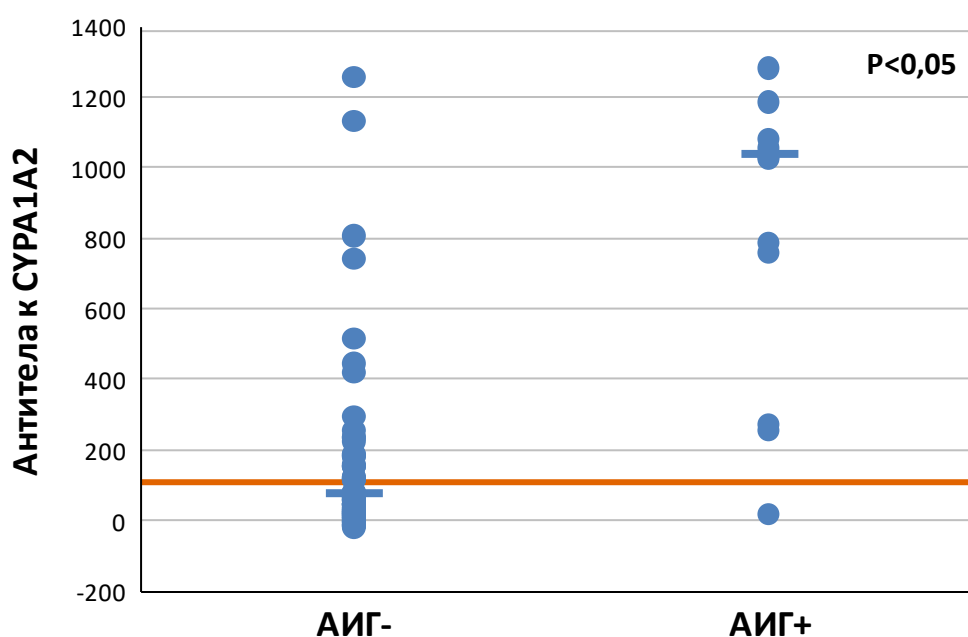


Рисунок 8. Взаимосвязь между антителами к СYP1A2 и наличием АИГ

Исследование аутоантител к AADC

Аутоантитела к AADC были исследованы у 104 пациентов с АПС-1, у 13 из них был АИГ. 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 СYP1A2 был очень высоким. Была выявлена достоверная связь между высоким индексом аутоантител к AADC и наличием АИГ. Критерий χ^2 Пирсона при этом составил 0,218, что соответствует средней силе связи между этими факторами (Рисунок 9).

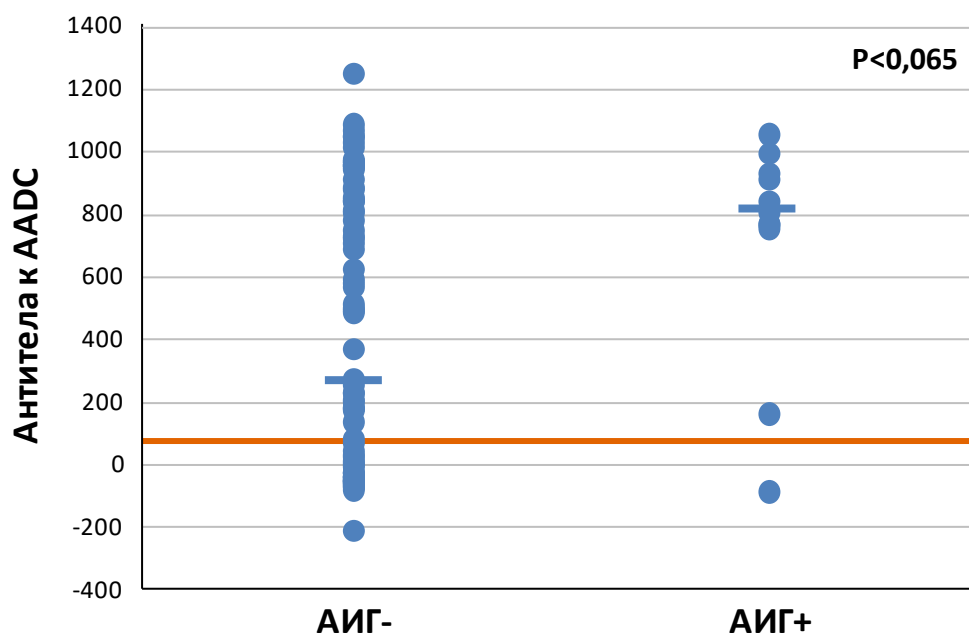


Рисунок 9. Взаимосвязь между антителами к ААДС и наличием АИГ.

Исследование аутоантител к бета-клеткам поджелудочной железы и инсулину

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. Аутоантитела к ZnT8 у пациентов с АПС 1 типа ранее не исследовались, и нами были исследованы впервые.

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 порогового 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 чувствительность метода при этом была достаточно низкой (22%, 22%, 42%).

Исследование аутоантител к KCNRG

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.

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. У 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.

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 – ХНН (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.

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 медленно-прогрессирующим.

7. У пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа отмечается высокая смертность (9%) в раннем возрасте от 9 до 33 лет (медиана 19,5 лет). Самой частой причиной смерти была вирусная пневмония (30%, 4/12), второй по частоте – декомпенсация надпочечниковой недостаточности (15%, 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 альфа-2-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 (критерий Пирсона 0,425), между наличием аутоантител к NALP5 и гипопаратиреозом (критерий Пирсона 0,421), а также между наличием аутоантител к IL-22 и ХКСК и наличием аутоантител к CYP1A2 и аутоиммунным гепатитом у пациентов с АПС 1 типа.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется проводить исследование аутоантител к омега-интерферону и альфа-2-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 альфа-2-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

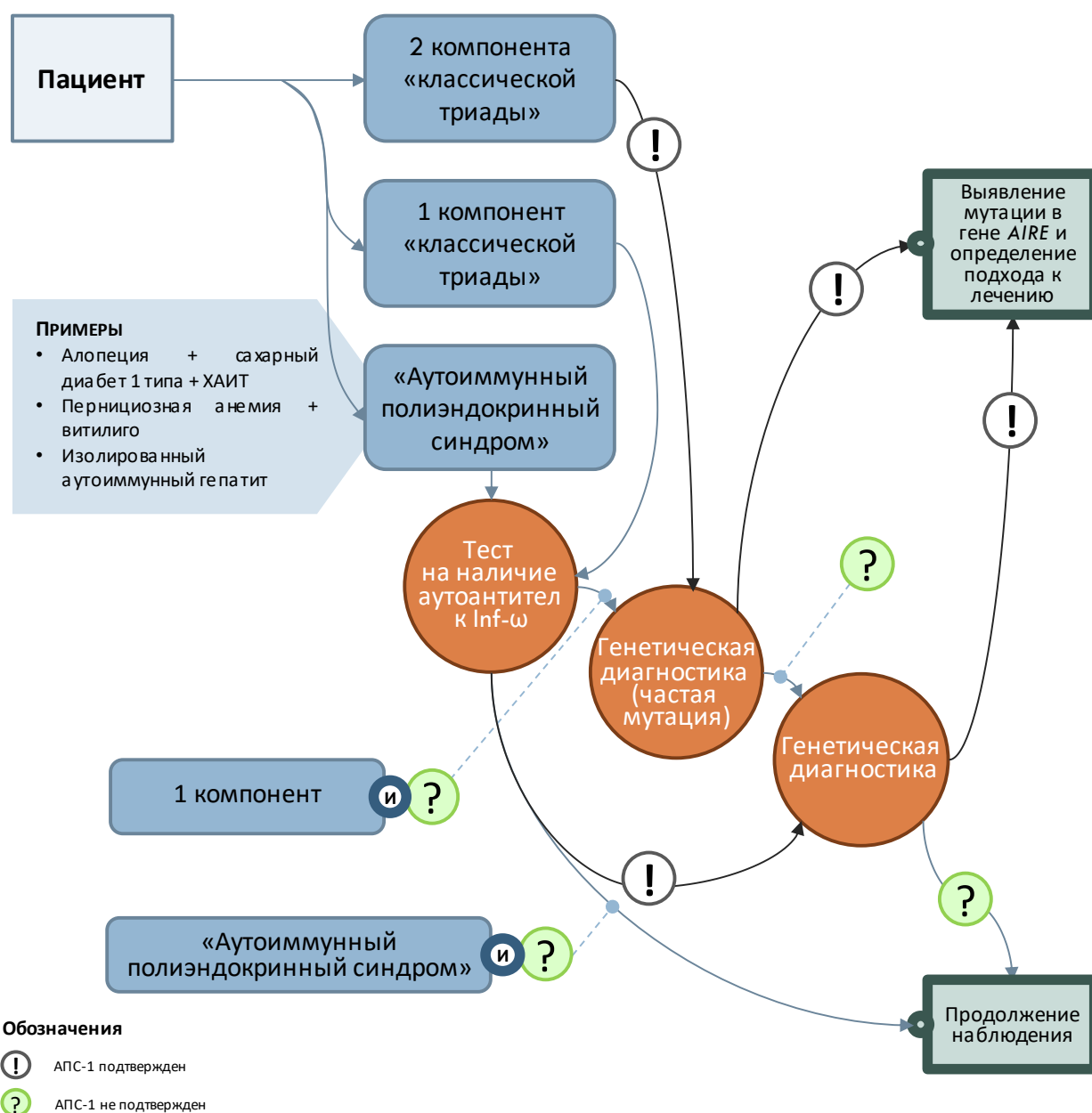


Рисунок 10. Алгоритм диагностики АПС 1 типа

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, тем не менее им все равно показана генетическая диагностика для семейного консультирования. 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 11. 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 В12, 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 SDS роста 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 (1 раз в 12 месяцев), 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 работ, опубликованных автором по теме диссертации

Всего по теме диссертации опубликовано 37 работ, в отечественной литературе 27, в иностранных журналах - 10 (десять), в журналах, рецензируемых ВАК РФ – 13 публикаций, в журналах, индексируемых в международной базе SCOPUS - 7 публикаций, изданы пособия для врачей «Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа», «Хроническая надпочечниковая недостаточность», главы в руководстве для врачей «Детская эндокринология», «Справочник по детской эндокринологии», в национальном руководстве «Эндокринология».

1. Трудности диагностики аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 тип: клиническое наблюдение» Орлова Е.М., Захарова Е.Ю., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая эндокринология – достижения и перспективы», посвященный 80-летию со дня рождения проф. Д.Я.Шурыгина. СПб. – 2003.
2. «Autoimmune polyglandular syndrome type 1 without any endocrine disorders» Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю., Петеркова В.А. // Материалы Европейского съезда детских эндокринологов, Базель, Швейцария – 2004.
3. «Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа: моногенное заболевание с клиническим полиморфизмом» Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. // «Российский вестник перинатологии и педиатрии»- 2005. - №5. -С. 12-15.
4. Тиреотропинома у ребенка: описание клинического случая и обзор литературы Мазеркина Н.А.; Трунин Ю.Ю.; Горелышев С.К.; Голанов А.В.; Кадашев Б.А.; Шишкина Л.В.; Ротин Д.Л.; Карманов М.Е.; Орлова Е.М. Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко: научно-практический журнал. - 2012. - Том 76, № 5. - С. 63-69.

5. «Клинический полиморфизм аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Роль молекулярно-генетической диагностики» Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю., Петеркова В.А.// «Проблемы эндокринологии» –2005. -№5. -С. 22-26.
6. «Опыт клинической и молекулярно-генетической диагностики аутоиммунного полигландулярного синдрома» Орлова Е.М., Букина А.М., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. // «Медицинская генетика» - 2005- №5.
7. Молекулярно-генетический анализ гена *AIRE* у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа в российской популяции.» Орлова Е.М., Букина А.М., Захарова Е.Ю., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. «Материалы конференции «Достижения науки в практику детского эндокринолога» - Москва, 2005.
8. «Аутоиммунные полигландулярные синдромы» Дедов И.И., Орлова Е.М. Глава, Руководство по детской эндокринологии, 2006.
9. «Prevalence of the *AIRE* gene mutation in Russia». Орлова Е.М., Букина А.М. // Материалы международной конференции молодого генетика. – Киев – 2003.
10. Полигландулярный аутоиммунный синдром I типа. Древаль, А.В.; Камынина, Т.С.; Нечаева, О.А.; Тишенина, Р.С.; Орлова, Е.М. Проблемы эндокринологии - 2006. - Т. 52, N 5. - С. 35-37. - ISSN 0375-9660.
11. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа», Орлова Е.М., Кузнецова Э.С., Петеркова В.А. Методическое пособие для врачей 2007 год.
12. «Задержка роста у пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом 1 типа Орлова Е.М. Тезисы Нобелевской конференции «Системная биология и здоровье детей», Стокгольм, 2008.

13. «Первичная надпочечниковая недостаточность у детей: клинические варианты, диагностика, лечение», Орлова Е.М., Карева М.А. Методическое пособие для врачей 2008.
14. «Аутоиммунный полигландулярный синдром» Орлова Е.М. Глава. Эндокринология: национальное руководство. 2008.
15. «Исследование гена *AIRE* у детей с гипопаратиреозом. Современные технологии в практике детского эндокринолога.» Е.М.Орлова, М.А.Карева, Э.С.Кузнецова, А.М.Букина, Е.Ю.Захарова, В.А.Петеркова//Материалы конференции – Санкт-Петербург 1-2 июня 2009.
16. «Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russian patients: clinical variants and autoimmune regulator mutations» Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(6):449-57. Epub 2010 Apr 20.
17. Справочник детского эндокринолога/Дедов ИИ, Петеркова ВА, Ширяева ТЮ, Безлепкина ОБ, Карева МА, Кураева, Нагаева ЕВ, Орлова ЕМ, Стребкова НА. – М: Литтера, 2011 – 528 с.
18. Anti-Cytokine Autoantibodies Preceding Onset of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I Features in Early Childhood. 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. *J Clin Immunol.* 2013 Nov;33(8):1341-8.
19. Response of pure red cell aplasia to cyclophosphamide after failure of mycophenolate mofetil in a patient with polyglandular syndrome type I. Orlova EM, Kareva MA, Melikyan MA, Boyakova E, Peterkova VA, Maschan AA *Journal of Pediatric Hematology & Oncology (JPHO)* 2013 Nov;35(8): e338-40.
20. Cerebellar ataxia in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1. L. Sozaeva; E. Orlova; S. Mikhailova; N. Pechatnicova; A. Maschan. Сборник тезисов 52 Joint ESPE Meeting, Материалы

конгресса Европейского общества детских эндокринологов ESPE, Милан, 19-23 сентябрь 2013.

21. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей и подростков с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью. Орлова Е.М. Проблемы эндокринологии. 2013;59 (6):44-49.
22. A novel cell-based assay for measuring neutralizing autoantibodies against type I interferons in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. Breivik L, Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Orlova EM, Husebye ES. Clin Immunol. 2014 Jul;153(1):220-7.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гипопаратиреоза у детей и подростков. Орлова Е.М. Проблемы эндокринологии 2014-№3 том 60 С. 69-74.
24. High prevalence of diabetes mellitus among patients with APS type 1 in Russia. Материалы конгресса Европейского общества детских эндокринологов ESPE, Дублин, Ирландия 21-24 сентября 2014.
25. Гипопаратиреоз у детей: клинические варианты, современная диагностика и лечение. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Маказан Н.В. Доктор.Ру №11 (99), 2014, с 27-30.
26. Надпочечниковая недостаточность. Методичка для родителей. Орлова Е.М. Москва, 2015.
27. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator *AIRE* Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases. 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. Immunity. 2015 Jun 16;42(6):1185-96.

28. Особенности течение аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа. Михина М.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Орлова Е.М., Созаева Л.С. Клиническая медицина. 2015, № 8, стр. 55 – 60.
29. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russia: clinical experience in 112 patients. Orlova E.M., Sozaeva L.S., Kareva M.A., Zilberman L.I. 54rd ESPE Meeting, Barcelona, Spain. Hormone Research in Paediatrics, Vol. 84, Suppl. 2, 2015.
30. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Карманов М.Е., Брейвик Л., Хусби Э.С., Карева М.А. Проблемы Эндокринологии. 2015;61(5):9-13.
31. Recombinant Parathyroid Hormone (1-34) replacement treatment of Hypoparathyroidism in the alfacalcidol-resistant patient with severe Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome type 1. 54rd ESPE Meeting, Barcelona, Spain. Sozaeva L.S., Orlova E.M., Kareva M.A. Hormone Research in Paediatrics, Vol. 84, Suppl. 2, 2015.
32. Антитела к NALP5 и их значение в развитии гипопаратиреоза у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа. Орлова Е.М., Созаева Л.С., Б.Е.Офтедал, Карева М.А., Хусби Э. Проблемы эндокринологии. 2016, №1.
33. Антитела к интерферонам и интерлейкинам у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа, их диагностическая ценность, значение в развитии хронического кожно-слизистого кандидоза. Созаева Л.С., Орлова Е.М., Карева М.А., Хусби Э.С. Проблемы медицинской микологии. 2016. Том 18, № 2, стр. 115.
34. Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа: значение антител к цитокинам и органам-мишеням для диагностики и прогноза заболевания. Сборник тезисов Всероссийского конгресса эндокринологов. Москва, 2016.

35. Трудности дифференциальной диагностики эпилептических и гипокальциемических судорог при различных метаболических заболеваниях. Шедеркина И.О., Орлова К.А., Колтунов И.Е., Корнеев Д.Ю., Заваденко Н.Н., Орлова Е.М. Сборник тезисов VII Балтийского Конгресса по детской неврологии, 8-9 июня 2017. г. Санкт-Петербург
36. Особенности стоматологического статуса у детей и взрослых с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1 типа. Кисельникова Л.П., Орлова Е.М., Петеркова В.А., Созаева В.А. Клиническая стоматология. 2017/2/82, апрель-июнь.
37. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff ASB, Breivik L, Zakharova EY, Ivanova ON, Kämpe O, Dedov II, Knappskog PM, Peterkova VA, Husebye ES. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Sep 1;102(9):3546-3556.

Список сокращений

Сокращение	Полное наименование
АПС 1 типа (АПС-1)	Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа
APECED	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	Хронический 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
ОВИН	Общая переменная иммунная недостаточность
ХЕ	Хлебные единицы
INF ω	Интерферон омега
INF α 2	Интерферон альфа-2
21-ОН	21-гидроксилаза
SCC	Side-chain cleavage enzyme (фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина)
AADC	Aromatic L-amino acid decarboxylase,

Сокращение	Полное наименование
CYP1A2	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2 (Цитохром 450, семейство 1, подсемейство A (cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2))
NALP5	NACHT Leucine-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