

# Чужий серед своїх, або Як діагностувати автоімунний поліендокринний синдром

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

*Удача прокинеться — побачиш, що чужі стали  
родичами і братами. Але якщо удача засне,  
то родичі і брати стануть чужими.*

Мухаммед Хусейн Шахріяр,  
іранський поет

**Ключові слова:** автоімунний поліендокринний синдром, синдром Шмітта, автоімунний тиреоїдит, хвороба Аддісона, цукровий діабет, AIRE, головний комплекс гістосумісності, автоантитіла

Багато із нас переконані, що сім'я — це святе, а брати і сестри повинні бути задушевними друзями, які допоможуть один одному в будь-якій непростій життєвій ситуації. Але іноді трапляється так, що найближчі люди стають затятими ворогами, які знищують будь-який натяк на теплі взаємини. Подібна ситуація іноді відбувається всередині організму, коли клітини, будучи істинними «родичами і братами», перетворюються на абсолютно чужих, непримиренних супротивників, які докладають усіх можливих зусиль, щоб знищити «ворога». Так алегорично можна описати порушення процесів імунної толерантності, що лежать в основі виникнення автоімунних поліендокринних синдромів (АПС).

У цій статті ми наводимо клінічний випадок, який демонструє один із АПС — синдром Шмітта в поєднанні зі спадковим панкреатитом, а також наводимо огляд літератури, що розкриває сучасні дані про механізми виникнення, діагностику та лікування АПС.

## Клінічний випадок

### Скарги

На початку 2009 р. у гастроентерологічне відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання (ДОКТМО) надійшла пацієнтка В., 43 років, інвалід 2-ї групи (за загальним захворюванням), яка висувала скарги на болі в лівому підребер'ї, що виникають через 20–30 хвилин після прийому будь-якої їжі. Зрідка пацієнтку турбували болі в животі за типом «лівого напівпояса», нудота, здуття живота, загальна слабкість, швидка стомлюваність, похолодання кінцівок, відчуття тяжкості в ногах, епізоди прискороного серцебиття. Випорожнення 1–2 рази на

добу, з періодичним чергуванням запорів і проносів, а також кашкоподібних випорожнень із залишками неперетравленої їжі. Температура тіла в межах норми. Апетит збережений. Схудла на 5–6 кг за останні 3 місяці.

### Анамнез захворювання

Вважає себе хворою з 8 років, коли на тлі загального благополуччя раптово з'явилися напади болю в епігастрії; встановлений діагноз гострого гастриту. У 18 років діагностовано хронічний холецистит, а надалі — холецистопанкреатит, з приводу якого до 25 років пацієнтка періодично (2–3 рази на рік) лікувалася за місцем проживання з тимчасовим поліпшенням. Після пологів (у 1988 р.) частота та інтенсивність загострень зменшилися.

У 2001 р. пацієнтку почав турбувати сухий кашель, відчуття здавлення в ділянці шиї, відчуття нестачі повітря, слабкість, пітливість, підвищена стомлюваність. Під час лабораторно-інструментального обстеження виявлено підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) до 7,4 мкМО/мл (норма 0,3–4,2 мкМО/мл), при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявлено збільшення щитоподібної залози з наявністю вузла в правій частці до 1,2 см. Встановлено діагноз: одновузловий зоб II ступеня, гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація. Призначено L-тироксин у дозі 50 мкг на добу. Під час подальшого щорічного УЗД щитоподібної залози відмічено збільшення вузла в розмірах: з 1,2 до 2,7 см у 2009 р. (див. нижче).

У 2003 р. після емоційного стресу пацієнтка звернула увагу на потемніння шкірних покривів, ареоли сосків. Тоді ж посилилася загальна слабкість, стали

турбувати запаморочення, зниження артеріального тиску до 90/60 мм рт. ст. При обстеженні вміст кортизолу в крові відповідав нормативним значенням — 245 нмоль/л (при референтних значеннях 150–606 нмоль/л), але, незважаючи на це, за місцем проживання встановлений діагноз надниркової недостатності (клінічно). Призначена глюкокортикостероїдна терапія з використанням преднізолону в дозі 7,5 мг на добу. Надалі корекція дози препарату не проводилася, стан хворої прогресивно погіршувався, зростали слабкість і стомлюваність.

У 2005 р. вперше зафіксовано зниження рівня кортизолу до 103 нмоль/л (при нормі 150–606 нмоль/л). Одночасно при контрольному УЗД щитоподібної залози виявлені множинні вузли в обох частках, а також значне збільшення вмісту антитіл до тиреопероксидази — 856,5 МО/мл (при нормі до 30,0 МО/мл); рівень ТТГ становив 5,3 мкМО/мл (норма 0,2–3,4 мкМО/мл) на тлі прийому 50 мкг L-тироксину на добу. Встановлено діагноз: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), вузлова форма, гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; хронічна надниркова недостатність, середньої тяжкості. Призначена терапія: L-тироксин 75 мкг на добу, Медрол 4 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу.

У 2006 р. виявлено цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (рівень глікемії — 10–12 ммоль/л), для корекції якого призначений Діабетон MR 60 в дозі 2 таблетки на добу. У цьому ж році ендокринологом був встановлений діагноз: синдром Шмідта: хронічна надниркова недостатність, середнього ступеня тяжкості, субкомпенсація; АІТ, вузлова форма, з явищами гіпотиреозу, середньої тяжкості, субкомпенсація; ЦД 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсація. Пацієнтці рекомендовано продовжувати прийом Медролу по 4 мг 2 рази на добу, а також омепразол 20 мг по 1 капсулі 1 раз на добу, Еутирокс 75 мкг 1 раз на добу, Фезам по 1 таблетці 3 рази на добу, Кальцій-Д3 Нікомед по 1 таблетці 1 раз на добу, Кратал по 1 таблетці 2 рази на добу, Енелбін 100 ретард по 1 таблетці 2 рази на добу. Однак через кілька місяців відзначена декомпенсація ЦД на тлі прийому глюкокортикостероїдів (рівень глікемії — 14–16 ммоль/л). У зв'язку з цим призначена інсулінотерапія: Лантус о 8:00 — 4 ОД, о 21:00 — 8 ОД, з подальшою відміною ранкової ін'єкції, Епайдра — 4 ОД 3 рази на добу.

У липні 2008 р. з'явилися тягучі болі в лівому підребер'ї, нудота, чергування запорів і проносів. При УЗД за місцем проживання виявлено кальцината підшлункової залози (ПЗ). У вересні 2008 р. пацієнтка консультована гастроентерологом ДОКТМО. Після лабораторно-інструментального обстеження встановлений діагноз: хронічний калькульозний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, наявністю конкрементів у вірсунгіановій протоці, з вірсунгоектазією до 0,8 см. Призначено Креон® 10 000 ОД 3 рази на добу.

У грудні 2008 р. виконана тонкогolgкова аспіраційна біопсія вузла правої частки щитоподібної залози. Під час цитологічного дослідження біоптату атипів клітини не виявлені, відзначені ознаки

колоїдної трансформації вузла. У цьому ж році пацієнтка була визнана інвалідом 2-ї групи (за загальним захворюванням).

### **Анамнез життя**

Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, дизентерію, ВІЛ, гемотрансфузії, вірусні гепатити заперечує. У 1981 р. перенесла апендектомію. В акушерсько-гінекологічному анамнезі звертає на себе увагу переривання двох із чотирьох вагітностей, дві збережені вагітності закінчилися терміновими пологам. Алергологічний анамнез обтяжений — не переносить анальгін. Спадковий анамнез обтяжений за лінією матері щодо раку матки (у бабусі), хронічного панкреатиту (у дядька), хронічного гепатиту і калькульозного панкреатиту (у двоюрідних брата і сестри). Шкідливих звичок не має. Діти пацієнтки не мають значимих проблем зі здоров'ям.

### **Дані об'єктивного обстеження на момент звернення (2009 р.)**

При об'єктивному огляді стан середнього ступеня тяжкості, положення активне, свідомість ясна. Нормостенік, статура за жіночим типом, достатнього харчування. Шкірні покриви злегка пігментовані, гіперпигментація ареол сосків, видимі слизові оболонки — звичайного кольору. На шкірі нижніх кінцівок є поодинокі петехіальні висипання, відзначається гіпотрофія м'язів гомілок, зниження пульсації на судинах стоп. Слідів позалікарняних ін'єкцій немає. Периферичних набряків немає. Периферичні лімфовузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. Щитоподібна залоза при пальпації збільшена в розмірах до II ступеня, переважно її права частка, безболісна. Опорно-руховий апарат без видимої патології, активні і пасивні рухи в суглобах збережені в повному обсязі. Грудна клітка циліндричної форми, при пальпації резистентна, безболісна. Перкуторно над усією поверхнею легень ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання, хрипів немає. При огляді передсердної ділянки патологічної пульсації не виявлено. Пульс — 74 удари за 1 хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Перкуторно границі відносної серцевої тупості — у межах фізіологічної норми. Діяльність серця ритмічна, тони достатньої гучності, систолічний шум в III міжребер'ї біля лівого краю грудини. Частота серцевих скорочень — 74 удари за 1 хвилину. Артеріальний тиск на правій руці відповідає такому на лівій і становить 125/85 мм рт. ст. Язик рожевий, негусто обкладений білим нальотом, вологий. Живіт симетричний, бере активну участь в акті дихання; у правій клубовій ділянці — післяопераційний рубець без ознак запалення. При поверхневій пальпації живіт м'який, безболісний. Відрізки товстої кишки звичайних пальпаторних властивостей, безболісні. При глибокої пальпації відзначається розлита болісність в епігастральній ділянці, проєкції ПЗ. Нижній край печінки знаходиться у краю правої реберної дуги, безболісний. Селезінка не пальпується. Міхурові симптоми і симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

### Дані лабораторно-інструментального обстеження на момент звернення (2009 р.)

У контрольному клінічному аналізі крові і сечі всі показники відповідали нормативним значенням. Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 11,8 ммоль/л (при нормі 4,4–6,5 ммоль/л), глікозильований гемоглобін — 13,0% (при нормі до 6,0%), кальцій — 2,14 ммоль/л (при нормі 2,20–2,65 ммоль/л), паратгормон 4,8 пмоль/л (при нормі 1,6–6,9 пмоль/л), рівень кортизолу крові — 72 пмоль/л (норма 150–660 пмоль/л), ТТГ — 2,9 мкМО/мл (на тлі прийому L-тироксину 75 мкг на добу). Копрограма: нейтральний жир +. Констатовано зниження рівня фекальної еластази-1 до 50 мкг/г (норма більше ніж 200 мкг/г), що відповідає тяжкій екзокринній недостатності ПЗ.

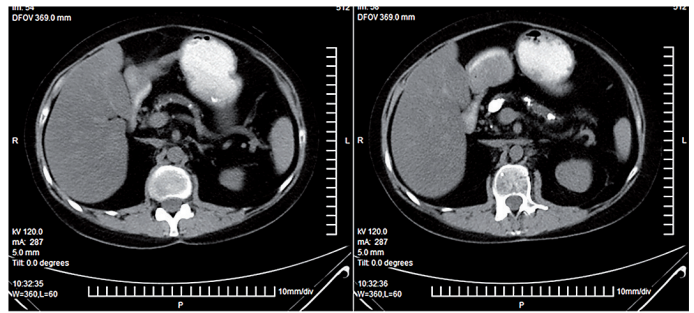
При проведенні електрокардіографії виявлені початкові ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. При ехокардіографії виявлена додаткова поперечна трабекула в середньому відділі лівого шлуночка, відзначені ознаки мінімальної мітральної недостатності при збереженні розмірів порожнини серця, товщини міокарда. Лікарем функціональної діагностики висловлено припущення про наявність гемодинамічно незначного дефекту міжшлуночкової перегородки внаслідок візуалізації в товщі мембранозної частини цього анатомічного утворення вузького колірного потоку, гіперкінезії лівого шлуночка.

При проведенні УЗД відмічено збільшення правої частки щитоподібної залози: практично весь об'єм цієї частки займає гіперехогенне утворення (вузол) з неоднорідною структурою, розміром до 27 мм в діаметрі, з ознаками періодулярного кровотоку. Констатовано зменшення розмірів ПЗ, витончення її паренхіми, розширення вірсунгіанової протоки до 6–7 мм у діаметрі з наявністю в її просвіті (дистальному і проксимальному відділах) множинних конкрементів 3–5 мм у діаметрі.

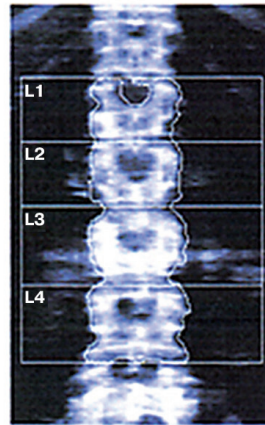
Проведена спіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини і заочеревинного простору з пероральним контрастуванням: підтверджено зменшення розмірів ПЗ, наявність множинних звапнінь 0,7–1,8 см у діаметрі в її паренхімі. Змін розмірів наднирників не зафіксовано. Патологічних утворень в оточуючій жировій клітковині, кісткових структурах, а також змін розмірів і будови селезінки, нирок, сечоводів, лімфатичних вузлів не виявлено. Сформульовано такий висновок: кальцифікуючий панкреатит; даних на користь об'ємної і вогнищевої патології надниркових залоз не виявлено (рис. 1).

При проведенні денситометрії виявлені помірні остеопенічні зміни кісткової тканини, формування яких може бути обумовлене ендокринною патологією, хронічним панкреатитом, прийомом стероїдних гормонів; явища системного остеопорозу виключені (рис. 2).

Пацієнтка консультована ендокринологом. Підтверджено діагноз: синдром Шмідта у вигляді комбінації АІТ і хвороби Аддісона в поєднанні з ЦД 2-го типу.



**Рис. 1.** КТ органів черевної порожнини пацієнтки В., 43 років (власне спостереження). Пояснення у тексті.



#### DXA Results Summary:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-score	Z-score
L1	11,31	9,47	0,838	-0,8	-0,5
L2	13,41	11,48	0,856	-1,6	-1,3
L3	16,20	15,41	0,951	-1,2	-0,9
L4	17,04	14,16	0,831	-2,6	-2,3
Total	57,96	50,52	0,872	-1,6	-1,3

**Висновок згідно з класифікацією ВООЗ:**  
остеопенія. Ризик переломів: підвищений

**Рис. 2.** Результати денситометрії пацієнтки В., 43 років (власне спостереження). Опис у тексті.

Під час огляду суміжних фахівців діагностована далекозорість середнього ступеня з астигматизмом, діабетична ангіопатія сітківки обох очей; підтверджені явища сенсомоторної діабетичної поліневропатії, дисметаболічної енцефалопатії I ступеня, діабетичної ангіопатії судин нижніх кінцівок, ішемії стоп I ступеня.

Пацієнтка оглянута кардіологом, констатована дисметаболічна міокардіодистрофія, недостатність мітрального клапана I ступеня, вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перегородки), серцева недостатність I ступеня зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 69%, функціональний клас II. Кардіохірург не виявив показань для проведення оперативного лікування і рекомендував повторний огляд через 1 рік.

Також була проведена медико-генетична консультація, під час якої діагностовано спадковий кальцифікуючий панкреатит з автосомно-рецесивним типом успадкування.

На підставі скарг, даних анамнезу захворювання і життя, об'єктивного огляду, результатів лабораторно-інструментального обстеження, консультацій суміжних фахівців сформульований такий заключний діагноз.

**Основний:** автоімунний поліендокринний синдром 2-го типу — синдром Шмідта (хронічна недостатність надниркових залоз, тяжка форма, стадія декомпенсації; автоімунний тиреоїдит, вузлова форма, гіпотиреоз середньої тяжкості, стадія субкомпенсації). Спадковий кальцифікуючий



обструктивний панкреатит у стадії загострення, з наявністю вірсунгоектазії до 6–7 мм.

**Ускладнення:** тяжка зовнішньосекреторна недостатність ПЗ; ЦД 2-го типу (на інсуліні), панкреатогенного генезу, середньої тяжкості, субкомпенсація. Діабетична ангіопатія сітківки обох очей. Діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок, ішемія стоп I ступеня. Діабетична полінейропатія із сенсомоторними порушеннями. Дисметаболическа енцефалопатія I ступеня. Дисметаболическа міокардіодистрофія.

**Супутний:** недостатність мітрального клапана I ступеня. Вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перегородки), серцева недостатність I ступеня зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 69%, функціональний клас II. Далекозорість середнього ступеня з астигматизмом.

З метою корекції патологічних проявів пацієнтці рекомендовано раціональне харчування; о 20:00 вводити 16 ОД Лантуса, приймати Новонорм по 2 мг з основними прийомами їжі 3 рази на добу; Медрол 8 мг уранці, 4 мг удень; Кортинефф 0,5 таблетки 1 раз на добу; омепразол 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу; Дуспалатін по 1 капсулі 2 рази на добу; Креон® 50 000 ОД 3 рази на добу з основними прийомами їжі і 25 000 ОД 2 рази на добу під час перекусів; Ріабал по 1 ампулі внутрішньом'язово 2 рази на добу.

На тлі проведеного лікування загальний стан пацієнтки покращився: зменшився абдомінально-больовий синдром, нівельовані слабкість і диспептичні скарги, кал оформлений, без патологічних домішок. Нормалізувалися показники копрограми. Рівень артеріального тиску в межах норми. Рекомендовано обстеження близьких родичів (сестри, брата), дітей пацієнтки, яке, на жаль, не було проведено. З 2011 р. зв'язок з пацієнткою втрачений, тому динаміка її самопочуття, подальші особливості перебігу захворювання нам не відомі.

#### Огляд літературних даних

Одночасне або поетапне автоімунне ураження декількох ендокринних залоз в одного пацієнта може виявитися проявом АПС. Спектр залоз внутрішньої секреції, що стають органами-мішенями при АПС, досить широкий: порушується імунологічна толерантність до гіпофіза, щитоподібної і паращитоподібної залоз, надниркових залоз, ПЗ, яєчників і яєчок. Природний перебіг будь-якого АПС може супроводжуватися автоімунною неендокринною патологією із залученням до патологічного процесу шкіри і її придатків, шлунка, кишечника, нирок, очей і багатьох інших органів [12, 13, 37, 81].

АПС характеризуються наявністю циркулюючих автоантитіл і лімфоцитарною інфільтрацією

уражених тканин і органів, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку поліорганної недостатності. Маніфестація АПС можлива практично в будь-якому віці від періоду новонародженості до глибокої старості, а приєднання нових клінічних ознак відбувається протягом усього життя [12, 13, 37, 81]. Частота виникнення захворювання, спектр клінічних проявів, ймовірність розвитку різної органоспецифічної автоімунної патології значно варіює навіть у членів однієї сім'ї, що, ймовірно, обумовлено комбінацією генетичної схильності і впливом факторів навколишнього середовища [12, 13, 37, 81].

#### Коротка історична довідка

Перші згадки про АПС можна знайти в роботах Т. Addison, який уперше звернув увагу на наявність у пацієнтів з ідіопатичною наднирковою недостатністю (яка стала згодом відомою як хвороба Аддісона) клінічних проявів інших автоімунних захворювань — перніціозної анемії і вітиліго [4]. Трохи пізніше французькі дослідники Н. Claude і Н. Gourgerot опублікували статтю, у якій описували ймовірні механізми полігландулярної ендокринної недостатності [23]. Слідом за цією роботою М. В. Schmidt демонструє зв'язок між тиреоїдитом і недостатністю кори надниркових залоз [72], а С. J. Carpenter доповнює цей синдром інсулінозалежним ЦД 1-го типу [19]. З плином часу зазначені патології отримали назву синдрому Шмідта і синдрому Карпентера відповідно. У 1980 р. М. Neufeld запропонував об'єднати всі відомі ендокринопатії в одну групу — АПС; цей термін існує до сьогодні [54].

#### Класифікація

Перша класифікація АПС була запропонована в 1980 р. М. Neufeld, який виділив чотири типи АПС залежно від захворювань, що становлять кожний певний тип АПС (табл. 1) [54].

Більш сучасні класифікації АПС передбачають поділ тільки на три типи: АПС 1-го і 2-го типів з додатковим виділенням ІРЕХ-синдрому (синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії, зчеплений з Х-хромосомою) (табл. 2) [13, 37].

#### Поширеність

АПС 1-го типу є рідкісним автосомно-рецесивним захворюванням, обумовленим мутаціями гена автоімунного регулятора (*AIRE*) [12, 13, 30]. На сьогодні описано 129 різних мутацій гена *AIRE* у хворих з АПС 1-го типу, які проживають у різних країнах світу [24]. Мутації дещо частіше виявляють у представників деяких генетично ізольованих популяцій, таких як іранські євреї (1:9000) [92], сардинці (1:14 400) [70], фіни (1:25 000) [5], у той час як подібні зміни генотипу у жителів Східної Азії відмічають значно рідше

**Таблиця 1.** Класифікація АПС (за М. Neufeld, 1980 [54])

АПС 1-го типу	АПС 2-го типу	АПС 3-го типу	АПС 4-го типу
<ul style="list-style-type: none"> <li>Хронічний слизисто-шкірний кандидоз</li> <li>Первинний гіпотиреоз</li> <li>Хвороба Аддісона</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хвороба Аддісона (обов'язковий компонент)</li> <li>АІТ</li> <li>ЦД 1-го типу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>АІТ у поєднанні з іншими автоімунними ендокринопатіями, за винятком хвороби Аддісона та/або гіпотиреозу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Комбінація автоімунних захворювань, що не увійшли в інші підгрупи</li> </ul>

**Таблиця 2.** Класифікація й характеристики АПС (за E. S. Husebye et al., 2018 [37])

Характеристика	АПС 1-го типу	АПС 2-го типу	IPEX
Основні клінічні прояви	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хронічний слизисто-шкірний кандидоз</li> <li>Хвороба Аддісона</li> <li>Гіпопаратиреоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хвороба Аддісона</li> <li>АІТ</li> <li>ЦД 1-го типу</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Автоімунна ентеропатія</li> <li>Неонатальний ЦД 1-го типу</li> <li>Екзема</li> </ul>
Асоційовані захворювання	Первинна яєчникова недостатність, АІТ, ЦД 1-го типу, гастрит, ентерит із мальабсорбцією, гепатит, панкреатит, пневмоніт, нефрит, вітіліго, алопеція, дистрофія нігтьових пластинок, гіпоплазія емалі, кератит, ретиніт	Автоімунний гастрит, алопеція, вітіліго, целіакія, первинна яєчникова недостатність	АІТ, гемолітична анемія, тромбоцитопенія
Вік маніфестації	Молодший шкільний вік, підлітки	Підлітки, дорослі	Діти першого року життя
Поширеність	1:100 000	1:1000	1:1 000 000
Терапія	Гормонозамісна терапія (ГЗТ), проти-грибкові препарати, імуносупресивна терапія при гепатиті, мальабсорбції, нефриті, пневмоніті, кератиті	ГЗТ	ГЗТ, трансплантація кісткового мозку
Ускладнення	Адреналовий і гіпокальціємічний криз, рак порожнини рота й стравоходу	Адреналовий криз, ускладнення ЦД	Інфекції
Гени, тип успадкування	<i>AIRE</i> , автосомно-рецесивний і домінантний	Полігенний: головний комплекс гістосумісності та інші	<i>FOXP3</i> , X-зчеплений
Імунний фенотип	Автоантитіла до інтерферону $\alpha$ та інтерферону $\omega$ , органоспецифічних внутрішньоклітинних білків	Антитіла до 21-гідроксилази, GAD65, антигену островцевих клітин ПЗ, тиреопероксидази	Антитіла до GAD65, лімфоцитів; еозинофілія, гіперпродукція цитокінів, збільшення кількості IgE

[24]. За приблизними оцінками, захворюваність в Японії становить 1:10 000 000 осіб [71].

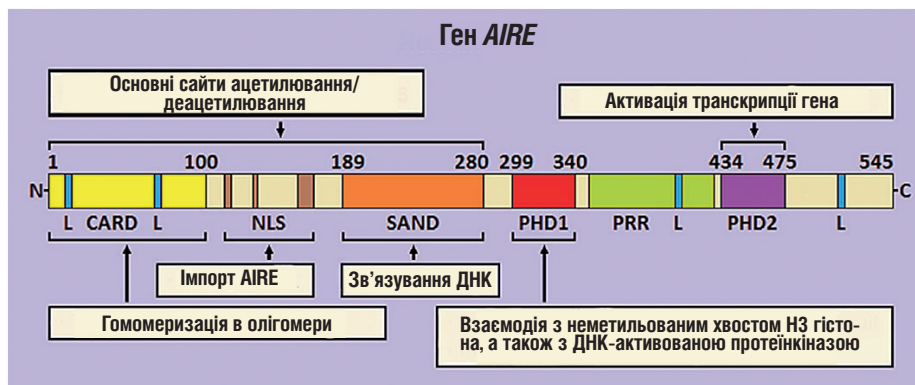
### Патогенез

*Роль мутації AIRE в розвитку АПС 1-го типу.* Механізми виникнення АПС 1-го типу тісно пов'язані з особливостями функціонування тимуса — органа, у якому відбуваються процеси диференціювання Т-клітин, і змінами гена *AIRE* [12, 13]. Регулятор транскрипції (ген *AIRE*) розташований в регіоні 22q.3 на 21-й хромосомі [18, 37]. Аналіз багатодоменної структури *AIRE* показує, що цей ген належить до групи білків, здатних зв'язуватися з хроматином і регулювати процес транскрипції генів. У будові *AIRE* виділяють кілька значущих регіонів [18, 61]. Якщо починати розглядати його структуру з N-терміналі, то *AIRE* містить домен активації та рекрутування каспаз (CARD), клітинний сигнал внутрішньоядерної локалізації (NLS), SAND-домен, два рослинні гомеодомени (рис. 3) [18, 61]. У середині амінокислотного ланцюжка розташований домен SAND, що містить амінокислотний модуль, який опосередковує зв'язування *AIRE* з фосфатними групами ДНК, хоча, ймовірно, реальна роль SAND полягає в забезпеченні кріплення до гетерогенних білків. Домени CARD, NLS і SAND містять велику кількість залишків лізину, які є сайтами ацетилювання (ключовий момент для правильної

локалізації білків і утворення мультимолекулярних комплексів) [18, 37, 61].

На субклітинному рівні *AIRE* локалізується в дрібних спеклах (компонент ядерцевих організаторів), рівномірно розташованих у нуклеоплазмі. Крім того, він визначається в цитоплазмі різних клітин, де формує білковий каркас, схожий на сітку, утворену проміжними філаментами або мікротрубочками. Гомомеризація в олігомери (димери і тетрамери) є важливою біофізичною властивістю *AIRE*, яка дозволяє зв'язуватися зі специфічними олігонуклеотидними мотивами [18, 37, 61]. Здатність до гомомеризації пов'язують з N-термінальною *AIRE*, що отримала назву завдяки однорідно забарвленому регіону за аналогією з гранулярним білком Sp100. Патологічні варіанти *AIRE* і делеції унеможливають утворення олігомерів і подальшу транскрипцію генів. Крім CARD, який є типовим проапоптотичним білком, бі- або трьохчастковий NLS гарантує вхід і вихід *AIRE* з ядра [18, 61].

На C-терміналі *AIRE* міститься два пальцеві рослинні гомеодомени PHD1 і PHD2, розділені пролін-збагаченим регіоном [61]. Пальці PHD містять велику кількість цистеїну, завдяки якому вони «зчитують» мітки хроматину. На молекулярному рівні протилежні заряди на реципрокних поверхнях полегшують електростатичну взаємодію між PHD1



**Рис. 3.** Схематичне зображення гена *AIRE* (за R. Perniola, 2018 [61]).

На N-терміналі локалізуються домен активації та рекрутування каспаз (CARD), домен клітинного сигналу внутрішньоядерної локалізації (NLS), SAND-домен. На С-терміналі розташовані два пальцеві рослинні гомеодомени (PHD1 і PHD2), розділені пролін-збагаченим регіоном. L — залишки лейцину.

і H3, а метилювання деяких амінокислотних залишків H3 (в основному Arg2 і Lys4) сприяє їх дисоціації. Незважаючи на структурну подібність з PHD1, PHD2 являє собою позитивно заряджену поверхню, що робить його непридатним для взаємодії з гісто-нами. Їх структурна цілісність має вирішальне значення в активації транскрипції генів [61].

**Імунна толерантність.** Існує два основні шляхи формування природної толерантності. Перший забезпечується програмою розвитку лімфоцитів, під час реалізації якої автореактивні клони лімфоцитів елімінуються. Механізми, що забезпечують виконання цієї програми, відповідальні за формування *центральної толерантності*, яка називається так тому, що вона формується в центральних органах адаптивної імунної системи — тимусі і кістковому мозку, де відбувається розвиток Т- і В-лімфоцитів [13, 18, 37, 81]. Основна роль у розвитку імунної толерантності відводиться особливій популяції Т-клітин — регуляторним Т-клітинам (Treg). Treg-клітини подібні хелперним Т-клітинам (Th), які беруть участь в імунній відповіді: зазначені різновиди Т-клітин несуть специфічний Т-клітинний рецептор, здатний зв'язувати конкретний антиген, що сприймається ними як чужорідний, а також CD4-рецептор. На відміну від Th, Treg-клітини на своїй поверхні несуть молекулу CD25 (компонент рецептора інтерлейкіну-2) і білок FOXP3 [13, 18, 37]. При зустрічі з автореактивними клітинами Treg-клітини інактивують їх, пригнічуючи автоімунні реакції проти тканин свого організму. Встановлено, що Treg-клітини не тільки стримують автоімунні реакції, але і допомагають організму протистояти повторному зараженню патогенними мікробами [37].

Другий етап формування імунної толерантності відбувається за допомогою Treg-клітин, які пройшли етап тимічної селекції, і здійснюється вже в периферичних лімфоїдних органах, де відбувається запобігання або обмеження активації автореактивних лімфоцитів, що не були еліміновані механізмами центральної толерантності. Він носить назву *периферичної толерантності*.

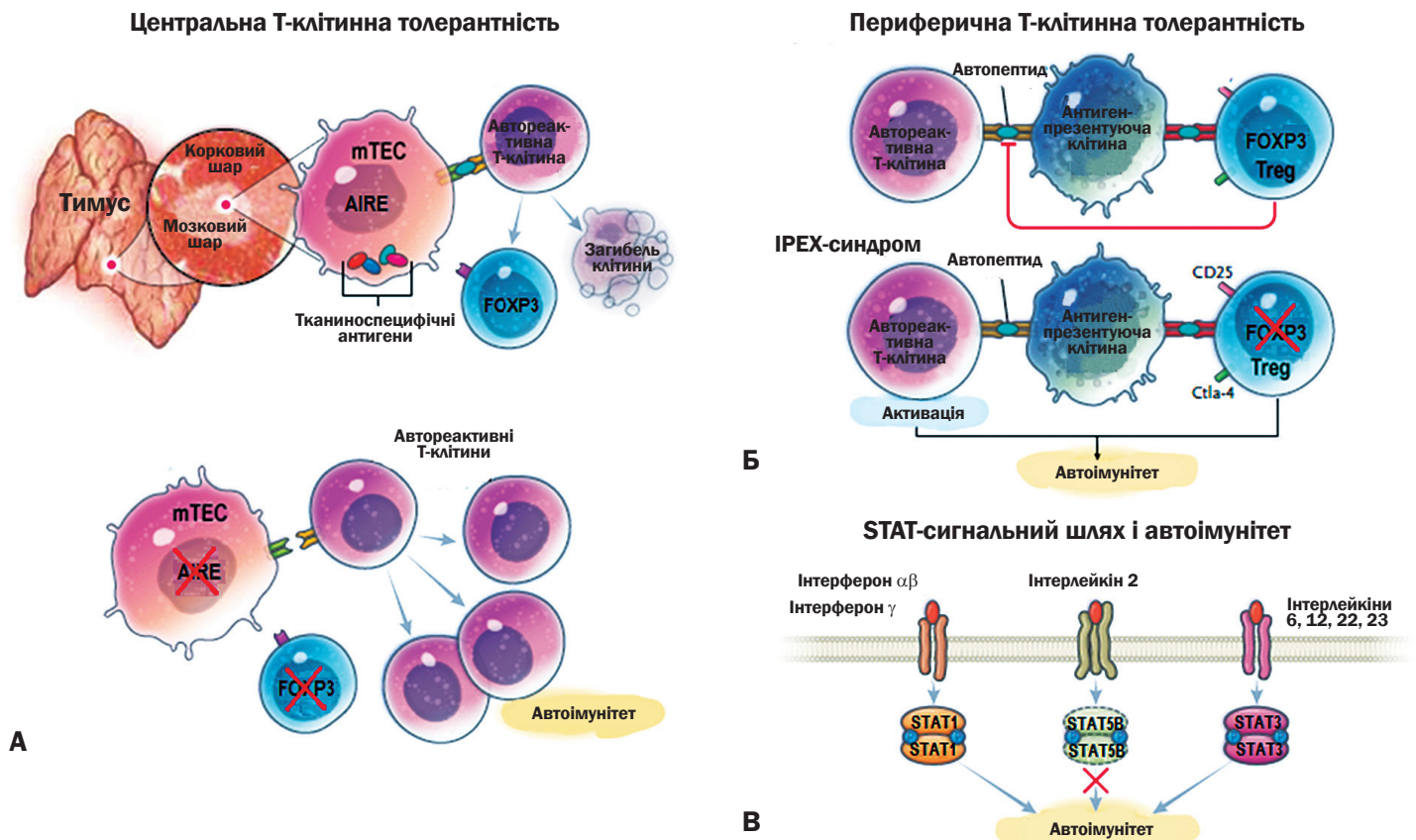
**Особливості розвитку АПС 1-го типу.** Виникнення АПС 1-го типу передбачає порушення процесу центральної толерантності в разі зміни функціонування або відсутності *AIRE*, який експресується переважно в медулярному епітелії тимуса [8] й дещо рідше в периферичних дендритних клітинах [32], ПЗ і надниркових залозах [12]. *AIRE* опосередковує ектопічну експресію безлічі тканинних білків, необхідних для формування Т-клітин (рис. 4А). Нонсенс-мутації, які викликають зміну його функції або відсутність самого гена, унеможливають проведення негативного відбору автореактивних тимоцитів, унаслідок чого не утворюються Treg FOXP3+,

що мають здатність пригнічувати автореактивні клітини [12, 48, 51]. У результаті багато автореактивних Т-клітин, специфічних до певних антигенів, «вислизують» від елімінації і ініціюють розвиток автоімунних захворювань (рис. 4А) [7, 37].

На сьогодні відомо понад 100 різних мутацій *AIRE*, які опосередковують розвиток АПС [18, 37, 61]. Найбільш поширена так звана велика фінська мутація (p.R257X), що локалізується в SAND-доміні (білки Sp100, AIRE-1, NucP41/75, DEAF-1), яку часто виявляють у жителів Фінляндії, Росії та Східної Європи [17, 59]. Інша поширена мутація — делеція 13q (p.C322del13) у гістоновому білку PHD1 — виявляється у жителів Норвегії, Британських островів, Франції, Північної Америки [17, 29, 66]. Нещодавно ідентифіковані пацієнти з унікальними домінуючими негативними мутаціями *AIRE* і автореактивно-домінантною спадковістю. Ці мутації асоційовані з більш легким перебігом захворювання з розвитком перніціозної анемії, вітиліго, АІТ, ЦД 1-го типу [3, 20, 57, 77], які є найбільш типовими проявами АПС 1-го типу.

Крім генетичної схильності до мутації гена *AIRE*, у хворих із АПС 1-го типу часто виявляють інші ознаки зниження імунотолерантності: появу органоспецифічних автоантитіл, спрямованих на внутрішньоклітинні білки, які виконують ключові функції в уражених органах (табл. 2). Багато автоантитіл, що виявляються, досить специфічні для АПС 1-го типу, до них відносяться: антитіла до білка NALP5, основного антигена паразитоподібних залоз (НАСНТ — АТФ-зв'язуючий домен із множинними лейцин-умісними тандемними повторами, експресується в паразитоподібних залозах, іноді в яєчниках); до цитозольного білка NLRP5 (кріопіріну, представника сімейства NOD-подібних рецепторів; білка, що відіграє ключову роль в утворенні зрілої активної форми інтерлейкіну-1β) [6]; BPI-складчастого білка-1 (BPIFB1, що бере участь у формуванні імунної відповіді на бактеріальну інвазію ротової і носової порожнин, легень) [74]; регулятора збірки калієвих каналів KCNRG (експресується в легенях) [5]; до транслутамінази-4 (експресується





**Рис. 4.** Основні патогенетичні механізми розвитку АПС (за E. S. Husebye et al., 2018 [37]).

А — при незмінній центральній імунній толерантності *AIRE*, який експресується в мозкових епітеліальних клітинах тимуса (mTEC), промотує експресію тканиноспецифічних антигенів, які локалізуються на його поверхні. Автореактивні Т-клітини з високою афінністю до аутопротеїнів або гинуть внаслідок апоптозу, або трансформуються в Т-регуляторні клітини (Treg), які експресують транскрипційний фактор FOXP3. За умов відсутності *AIRE* тканиноспецифічні антигени не відображаються на поверхні mTEC, автореактивні клітини потрапляють у системний кровотік і периферичні лімфоїдні органи, де викликають автоімунні реакції і провокують розвиток АПС 1-го типу.

Б — FOXP3+ Treg автореактивні клітини взаємодіють з антигенпрезентуючими клітинами. Мутації FOXP3 або інших генів є основоположними у функціонуванні Treg (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (Ctla-4) і CD25): вони перешкоджають інгібуванню автореактивних Т-клітин, які потім провокують активацію автоімунітету і виникнення IPEX і IPEX-подібних синдромів.

В — перетворювачі сигналу й активатори транскрипції (STAT) перетворюють цитокінові сигнали поверхневих клітин. STAT взаємодіють з рецепторами інтерферону та інтерлейкіну на поверхні клітин. Після фосфорилування янус-кінази STAT піддається димеризації і транслокується до ядра. Мутації, що призводять до утворення активних форм STAT1 або STAT3, сприяють активації автоімунітету; мутація STAT5, що супроводжується втратою функції, також активує автоімунітет.

переважно в передміхуровій залозі) [46]. Низку аутоантитіл, які виявляються при АПС 1-го типу, виявляють і при інших автоімунних захворюваннях: антитіла до глутаматдекарбоксилази-65 (спрямовані проти основного ферменту власних  $\beta$ -клітин ПЗ і ГАМКергічних нейронів, є специфічним маркером ЦД 1-го типу) [10]; 21-гідроксилази (необхідної для початкового етапу стероїдогенезу в надниркових залозах і яєчниках, один із маркерів хвороби Аддісона) [87]; фермента, що розщеплює бічний ланцюг при первинній автоімунній наднирковій недостатності [27]. Така схожість у виробленні різноманітних антитіл між різними нозологічними формами вказує на можливу спільність патогенетичних механізмів цих захворювань.

Однак, крім перерахованих вище антитіл, практично у всіх хворих із АПС 1-го типу виявляють

аутоантитіла до інтерферону 1-го типу (інтерферону  $\omega$  й інтерферону  $\alpha$ ) [25, 52] (за винятком осіб з домінантною негативною мутацією *AIRE*) [57]. Ці аутоантитіла іноді називають специфічними для АПС 1-го типу, але вони виявляються і у хворих на myasthenia gravis, тимому [22, 89], а також у пацієнтів із так званою м'якою мутацією гена, що активує рекомбінацію (RAG) і визначає порушення роботи В- і Т-лімфоцитів [82]. У 90% випадків у хворих із АПС 1-го типу виявляють антитіла до сімейства цитокінів інтерлейкіну-17, зокрема до інтерлейкіну-22 [42, 67].

У недавно опублікованих роботах підкреслюється здатність *AIRE* індукувати розвиток неоплазій у порожнині рота, посилювати експресію ракових генів [55]; розкривається значимість функції вилочкової залози в процесах канцерогенезу,

рецидиву пухлин і формування протипухлинного імунітету [83].

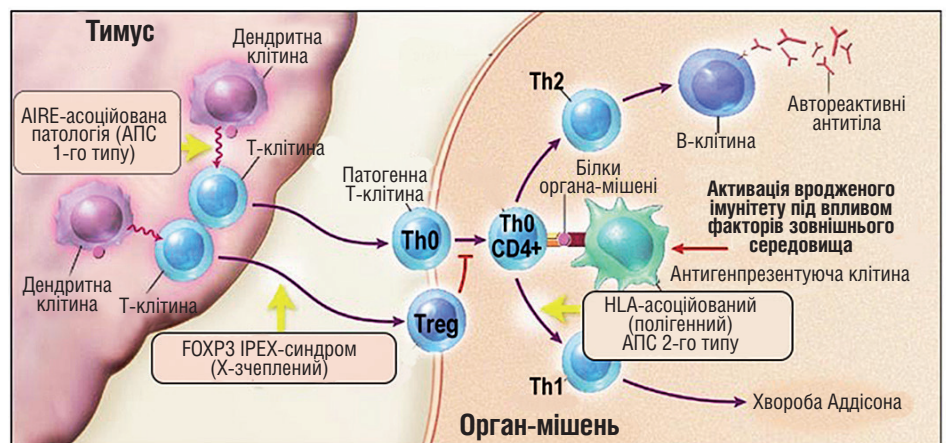
**Механізми виникнення АПС 2-го типу.** Виникнення АПС 2-го типу пов'язують не тільки з порушенням імунної толерантності, а й з дисфункцією головного комплексу гістосумісності людини (HLA), який представлений у клітинах у таких видах: у вигляді групи генів, розташованих на 6-й хромосомі людини, або у вигляді поліпептидних молекул, що кодується цими генами і вбудовуються в мембрану клітин у вигляді специфічних рецепторів [2]. Гени HLA умовно поділяють на три класи: I клас включає гени локусів A, B, C; II клас — D-ділянку (D-, DR-, DQ-, DP-сублокуси); III клас — поліморфні гени, які контролюють синтез компонентів комплементу (C2, C4a, C4B), пропердинового фактора [2, 12, 53, 69, 81]. Крім участі в регуляції рівня і синтезу стероїдних гормонів, антигени HLA здійснюють генетичний контроль імунної відповіді, беруть участь у міжклітинній взаємодії, контролюють активність комплементу, обумовлюють стійкість і сприйнятливність організму до низки захворювань. У підтримці імунної толерантності беруть участь вбудовані в мембрану всіх ядерних клітин людини молекули HLA I класу, які, з'єднуючись з процесованими власними цитозольними білками, допомагають імунній системі відрізнити «свої» клітини від «чужих» або виділити власні клітини організму, які трансформувалися в чужорідні внаслідок низки мутацій цитозольних білків [2, 12, 53, 81]. Крім того, молекули HLA I класу здатні презентувати на мембрані клітин чужорідні внутрішньоклітинні антигени, які розпізнаються Т-кілерами, завдяки чому клітина, що стала «чужою», знищується [2, 69, 81]. Значиму роль у процесах автоімунітету відводять також молекулам HLA II класу, які здатні представляти чужорідні позаклітинні антигени, які проникли в організм і були поглинені антигенпрезентуючими клітинами (моноцити-макрофаги, дендритні клітини, В-клітини), відповідними клітинам імунної системи [2, 12, 53, 69, 81].

На відміну від АПС 1-го типу, АПС 2-го типу є полігенним захворюванням, його виникнення зумовлене носійством декількох видів генотипів, наприклад HLA-DQ2, HLA-DQ8, HLA-DRB1\*0404 тощо [12, 37, 69]. Проте однієї генетичної схильності для порушення імунної толерантності і виникнення АПС 2-го типу недостатньо. Другою, не менш важливою умовою для синтезу автореактивних антитіл і появи клінічної симптоматики є активація вродженого імунітету під впливом факторів навколишнього середовища (рис. 5), що запускає взаємодію Th0 CD4+ з білками органів-мішеней. Ще однією відмінною рисою АПС 2-го

типу вважається локалізація первинного дефекту — спочатку активація потенційно патогенних автореактивних антитіл відбувається безпосередньо в органах-мішенях, а не в тимусі, як при АПС 1-го типу.

Вивчення патогенезу багатьох автоімунних захворювань ґрунтувалося на ретельному аналізі перебігу одного із компонентів АПС 2-го типу — хвороби Аддісона, прогресування якої умовно поділяють на кілька стадій [26]. Захворювання розвивається у генетично схильних осіб, у яких почали вироблятися автоантитіла до ферменту 21-гидроксилази, унаслідок чого поступово втрачається здатність виробляти кортизол і в кінцевому підсумку з'являються ознаки недостатності надниркових залоз. Імовірність розвитку хвороби Аддісона опосередковують гени, що кодують молекули HLA II класу: зафіксований тісний взаємозв'язок з носійством гаплотипу HLA-DR3 [37, 69]. Визначено генотип максимального ризику виникнення хвороби Аддісона: гаплотип HLA-DR3/4-DQ2/8 виявляють у 30% пацієнтів [53]. У цій підгрупі пацієнтів носійство HLA-DR4 підтипу DRB1\*0404 пов'язане з найбільшою ймовірністю формування хвороби Аддісона, у той час як гаплотип HLA-DR3 DQA1\*0501, DQB1\*0201 асоційований з високим ризиком поєданого перебігу хвороби Аддісона, ЦД 1-го типу, целиакії. Цей факт пояснює, чому кілька автоімунних захворювань (целиакія, АІТ, ЦД 1-го типу, хвороба Аддісона) розвиваються в одного пацієнта. Встановлено такий факт: якщо пацієнт з ЦД 1-го типу є носієм алелі DRB1\*0404 і у нього виявлені автоантитіла до 21-гидроксилази, то ризик розвитку хвороби Аддісона зростає в 100 разів [37, 69, 81].

Незважаючи на велику значимість генетичної схильності, вона не є єдиною детермінантою розвитку автоімунної патології при АПС 2-го типу, тому що



**Рис. 5.** Модель патогенезу АПС 1-го і 2-го типів (за G. S. Eisenbarth et al., 2004 [26]).

Розвиток АПС 2-го типу визначається утворенням підгрупи Т-клітин, здатних розпізнавати один або кілька білків органа-мішені. Ці білки зв'язуються зі спеціальною борозенкою молекули HLA і потім презентуються рецепторам Т-клітини. В-лімфоцити, стимульовані Т-клітинами, продукують автоантитіла. Експресія «периферичних антигенів» і, отже, білків органа-мішені в тимусі змінює баланс між регуляторними та потенційно патогенними автореактивними Т-клітинами. Другою необхідною умовою розвитку АПС 2-го типу є стимуляція вродженого імунітету і активація Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами.



іншим важливим компонентом є втрата імунної толерантності. На відміну від АПС 1-го типу, при якому мутації в *AIRE* призводять до втрати центральної толерантності, АПС 2-го типу перебігає без зміни цього гена, що вказує на наявність додаткових механізмів, що провокують розвиток захворювання. Іншими можливими механізмами розвитку АПС 2-го типу вважають мутації HLA генів, зокрема гена *MICA* і гена протеїнтирозинфосфатази-22 (*PTPN22*). Ген *MICA* (major histocompatibility complex class I chain-related gene A) розташований в локусі HLA в хромосомі 6. Цей ген кодує трансмембранний білок *MICA*, який служить лігандом для рецептора NKG2D, представленого на поверхні лімфоцитів-кілерів (NK-клітин, CD8+ Т-лімфоцитів, Т-лімфоцитів і CD8+ NKT-клітин). У нормі білок *MICA* відсутній на поверхні клітин, однак під дією факторів зовнішнього середовища (радіація, ультрафіолетове випромінювання, гіпоксія, тепловий шок, вірусна інфекція) відбувається індукція його поверхневої експресії [1, 53]. Клітини, що презентують *MICA*, розпізнаються цитотоксичними лімфоцитами як потенційно небезпечні для організму і елімінуються. Можливу участь *MICA* в патогенезі АПС 2-го типу пояснюють його структурною подібністю з білками HLA I класу: він також містить позаклітинні домени (домени  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  формують сайт зв'язування з рецептором NKG2D цитотоксичних лімфоцитів), трансмембранний і цитозольний домени. Мутації гена *MICA* істотно впливають на здатність лімфоцитів-кілерів лізувати клітини, які експресують *MICA* [1, 53]. Носійство алелі *MICA5.1* асоціюється з високим ризиком розвитку хвороби Аддісона [53]. Вважається, що наявність цього поліморфізму призводить до втрати центральної толерантності з наступною появою на периферії автореактивних Т-клітин.

Ген тирозинфосфатази також локалізований на 6-й хромосомі (6q24). Продукт гена *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, lymphoid) відомий як лімфоїд-специфічна тирозинфосфатаза, регуляторний фермент, який дефосфорилує фосфотирозини різних білків і є потужним інгібітором активації Т-клітин. Низька активність *PTPN22* може стати причиною зниження порога активації для автореактивних Т-клітин на периферії, і навпаки, висока активність *PTPN22* на рівні тимуса призводить до зменшення негативної селекції і порушення елімінації потенційно автореактивних Т-клітин. Носіям поліморфізму 620R>W гена *PTPN22* властивий високий ризик розвитку різних автоімунних порушень, зокрема ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона, ревматоїдного артрити [53].

Таким чином, розвиток АПС 2-го типу опосередковується HLA і не-HLA генами на тлі порушення периферичної толерантності.

**ІРЕХ-синдром.** Надзвичайно рідкісна спадкова патологія — ІРЕХ-синдром (Х-зчеплений синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії) характеризується рецесивним типом успадкування і вираженою автоімунною агресією. Виникнення ІРЕХ-синдрому пов'язують з мутацією гена *FOXP3* — транскрипційного фактора,

локалізованого на Х-хромосомі Хр11.23, що складається з 11 кодуючих екзонів і специфічно експресується CD4+CD25+ регуляторними Т-клітинами як у тимусі, так і на периферії. На сьогодні відомо понад 70 мутацій гена *FOXP3* [37], більшість з яких перешкоджає зв'язуванню ДНК.

Патогенез ІРЕХ-синдрому вивчали за допомогою лабораторних тварин — мишей лінії Scurfy, що мають природну мутацію, гомологічну гену *FOXP3* людини, і які страждають на захворювання, дуже схоже на ІРЕХ-синдром [53]. Завдяки цим дослідженням стало відомо, що основною функцією *FOXP3* гена є регуляція синтезу скарфіну — специфічного фактора транскрипції, що відповідає за утворення і функцію регуляторних Т-лімфоцитів. У результаті мутації *FOXP3* втрачає здатність зв'язувати ДНК в регуляторних Т-клітинах, що призводить до відсутності або дисфункції регуляторних Т-клітин (рис. 4Б) [37, 50]. Незважаючи на рідкість ІРЕХ-синдрому, аналіз перебігу захворювання дозволив визначити основні механізми автотолерантності, що допомогло зрозуміти функції Трег-клітин і провести дослідження, спрямовані на стимуляцію активності Трег-клітин при виконанні трансплантації і лікуванні автоімунних захворювань [14, 35]. На сьогодні *FOXP3* розглядається як спеціальний генетичний механізм імунної толерантності, що захищає організм від автоімунної патології і хронічних інфекційних захворювань.

У пацієнтів з ІРЕХ-синдромом, так само як і у хворих з АПС 1-го типу, виявляють циркулюючі автоантитіла: у більшості випадків виявляють автоантитіла до гармоніну і віліну (білків, що є частиною молекулярних механізмів, які визначають організацію і стабілізацію мікроворсинок на межі щіткової облямівки) [45]. Ці білки також експресуються в ентероцитах і проксимальних каналцях нирок, що пояснює значну поширеність ентеропатії і нефриту у хворих з ІРЕХ-синдромом [37]. Також реєструють появу антитіл до глутаматдекарбоксилази-65, острівцевих клітин ПЗ; ці автоантитіла виявляють в дуже ранньому віці, буквально через кілька тижнів після народження [37].

**Інші спадкові форми АПС.** Широке використання сучасних інструментальних методик дослідження, зокрема ДНК-секвенування, дозволило визначити інші унікальні моногенні синдроми з ендокринними компонентами. Характерною рисою цих автоімунних синдромів є порушення функції Трег-клітин з появою ІРЕХ-подібних фенотипів [37]. Визначено деякі мутації, які обумовлюють втрату функції (*STAT5B*, *ITCH* і *BACH2*) і її посилення (*STAT1* і *STAT3*) (рис. 4В). Яскравим прикладом патології, що відноситься до цієї групи, є автосомно-домінантний синдром, обумовлений наявністю рідкого варіанта гена *CTLA4* (цитотоксичний лімфоцитарний білок-4) [44, 73], здатного дестабілізувати функцію і активність Трег-клітин. Клінічно цей синдром характеризується гемолітичною анемією, пневмонією, лімфаденопатією і гіпогаммаглобулінемією, проте тяжкість проявів значно менша, ніж при ІРЕХ-синдромі [37].

### Клініка

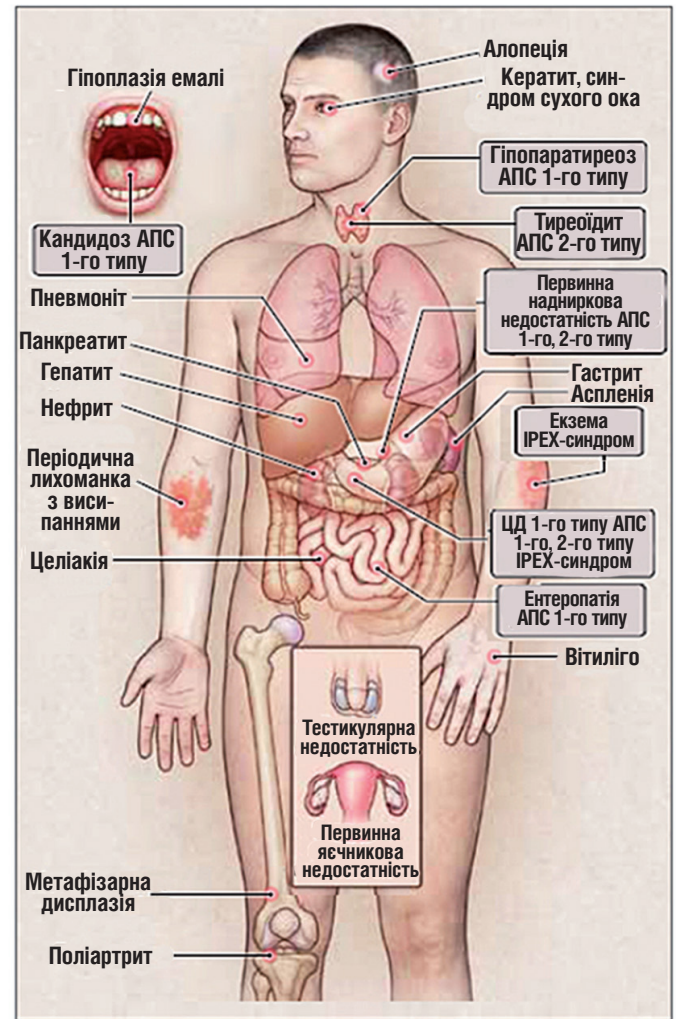
АПС 1-го типу характеризується розвитком, як мінімум, двох із трьох основних компонентів захворювання в дитячому віці: хронічного кандидозу слизових оболонок, гіпопаратиреозу, первинної надниркової недостатності (хвороби Аддісона) [38]. Іншими типовими компонентами, що приєднуються дещо пізніше, є гіпоплазія емалі, ентеропатія з хронічною діареєю або запором. Характерна також первинна яєчникова недостатність, що виявляється майже у 60% жінок з АПС 1-го типу (рис. 6).

Інші компоненти, незважаючи на те, що вважаються «класичними», зустрічаються не так часто: двосторонній кератит, що часто поєднується з вираженою світлобоязню, періодична лихоманка з висипаннями (рис. 7), а також автоімунний гепатит, пневмоніт, нефрит, панкреатит, функціональна аспленія [5, 17, 29, 59, 63]. Описана картина може наштотувати клініцистам на думку про АПС 1-го типу, особливо при розвитку автоімунної патології у молодих осіб. Описані випадки ретиніту, метафізарної дисплазії, істинної еритроцитарної аплазії [59], поліартриту [33] у хворих з АПС 1-го типу. За даними Z. Yan et al., найбільш частими другорядними компонентами АПС 1-го типу є АІТ, ЦД 1-го типу та автоімунний гепатит [90].

Слід відзначити кілька характерних рис АПС 1-го типу: навіть у членів однієї і тієї ж сім'ї вік манифестації захворювання, його фенотипові прояви значно варіюють [17, 29, 59], що свідчить про значний вплив факторів навколишнього середовища на природний перебіг захворювання [37]. Наприклад, в одному норвезькому дослідженні показано, що одночасно всі три основні компоненти АПС 1-го типу розвиваються лише в 40% випадків [17]. Зазвичай спочатку в дитячому віці манифестує одна складова, а пізніше з'являється інший компонент синдрому (іноді він приєднується вже в дорослому житті). Така різноманітність клінічної картини і відстрочена поява симптомів ускладнюють ранню діагностику АПС 1-го типу.

За даними деяких авторів, кількість компонентів АПС 1-го типу може значно варіювати: у одних пацієнтів виявляють тільки одну складову, у деяких виявляють 4–5 ознак, іноді їх кількість близько двадцяти. Хронічний кандидоз слизових оболонок, властивий хворим з АПС 1-го типу, часто ускладнюється розвитком сквамозно-клітинної карциноми ротової порожнини, стравоходу. Порівняно із загальною популяцією пацієнтам з АПС 1-го типу властивий високий ризик летального результату від раку, адреналового або гіпокальціємічного кризу, інших супутніх автоімунних патологій (гепатит, нефрит, пневмоніт) [37].

**АПС 2-го типу.** На відміну від досить рідкісного АПС 1-го типу, АПС 2-го типу діагностують значно частіше [47]. Манифестація АПС 2-го типу зазвичай відбувається пізніше, ніж АПС 1-го типу: ознаки захворювання з'являються в дорослому або підлітковому віці, пік захворюваності припадає на 20–60 років [37]. У гендерній структурі АПС 2-го типу переважають жінки (3:1) [47]. Клінічна картина АПС



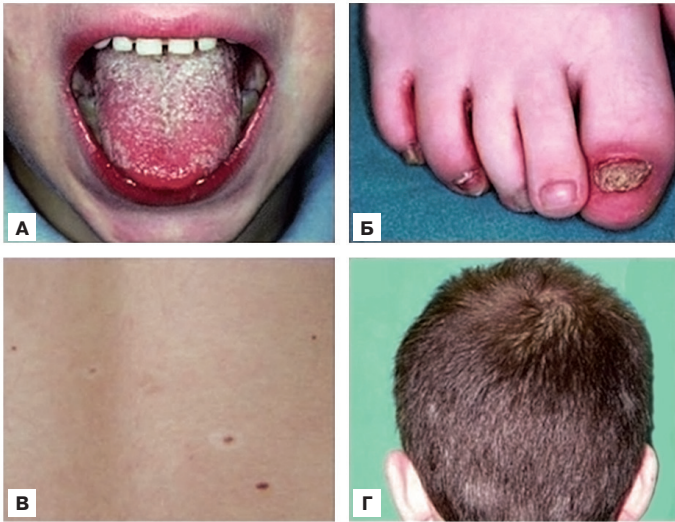
**Рис. 6.** Органоспецифічні прояви АПС 1-го і 2-го типів, ІРЕХ-синдрому (за E. S. Husebye et al., 2018 [37]).

Первинна недостатність надниркових залоз характерна як для АПС 1-го типу, так і для АПС 2-го типу. На ЦД 1-го типу страждають хворі з АПС 1-го, 2-го типів, ІРЕХ-синдромом; ентеропатія характерна для АПС 1-го типу й ІРЕХ-синдрому.

2-го типу характеризується наявністю, як мінімум, двох із трьох таких ендокринопатій: АІТ (70–75% випадків), ЦД 1-го типу (50–60%), хвороби Аддісона (40%) [15, 26], при цьому деякі автори вважають, що первинна недостатність надниркових залоз є визначальним компонентом цього синдрому [53]. Крім цих нозологічних форм, у більшості пацієнтів розвиваються інші автоімунні захворювання: целиакія, алопеція, вітиліго, первинна яєчникова недостатність, перніціозна анемія, гіпопаратиреоз, гіпопігуїтаризм (табл. 2).

Кількість ендокринопатій, що становлять АПС 2-го типу, значно варіює у кожного пацієнта, причому неможливо спрогнозувати, появу якого компонента слід очікувати в першу чергу, адже супутні автоімунні захворювання можуть розвиватися з різницею в роки і десятиліття. У рамках АПС 2-го типу описані випадки комбінації АІТ [15], автоімунного гепатиту і переміжної хореї [91], манифестації захворювання з розвитку кетоацидозу, який став першим проявом хвороби Аддісона [62]. Крім АІТ, надниркової та оваріальної недостатності, АПС 2-го типу





**Рис. 7.** Дерматологічні прояви АПС 1-го типу (за С. Sonal et al., 2012 [79]).

А — оральний кандидоз; Б — кандидозний оніхомікоз і пароніхія; В — галоневуси; Г — передчасна депігментація (посідіння).

може супроводжуватися тромбоцитозом унаслідок функціональної атрофії селезінки [9]. Незважаючи на те, що аспленізм більше характерний для АПС 1-го типу, в останньому випадку вчені не виявили будь-якої мутації *AIRE*, що дозволило авторам трактувати цей випадок як АПС 2-го типу [9]. Родичі першого ступеня хворих з АПС 2-го типу схильні до високого ризику розвитку аутоімунних захворювань: вважається, що кожен сьомий родич має недіагностоване аутоімунне захворювання, найбільш частим із яких є АІТ [53].

Поєднання двох патологій — АІТ і хвороби Аддісона відоме також як синдром Шмідта [76]. Відносно недавно В. Stahn et al. представили клінічний випадок, у якому описали типову картину синдрому Шмідта: чоловік 22 років, протягом багатьох років страждав на АІТ, почав пред'являти скарги на виражену втому, зниження маси тіла і зміну кольору шкірних покривів. Під час лабораторного обстеження у нього були відзначені ознаки гіпонатріємії і гіперкаліємії, зафіксована зміна рівня кортизолу, адренкортикотропного гормону (АКТГ), виявлені антитіла до надниркових залоз [80].

Багато авторів підкреслюють складність діагностики хвороби Аддісона в безсимптомному періоді захворювання (рис. 8), що, зі свого боку, ускладнює виявлення АПС.

Зазвичай синдром Шмідта діагностують при появі типової клінічної симптоматики хвороби Аддісона з гіперпігментацією шкірних покривів (рис. 9).

Відомий випадок оборотної кардіоміопатії, що виникла на тлі синдрому Шмідта в поєднанні з вітиліго: призначення ГЗТ сприяло оборотному розвитку клініки кардіоміопатії і відновленню розмірів шлуночків, передсердь [40]. К. Hoener et al. вважають, що у хворих, які страждають на АІТ з резистентним гіпотиреозом, слід запідозрити АПС 2-го типу [36]. Такого висновку дослідники дійшли, спостерігаючи за 46-річною жінкою з гіпотиреозом, призначення якій левотироксину

призвело до збільшення вихідної мінімально вираженої гіпонатріємії і гіперкаліємії. Ураження наднирників у даному випадку підтверджено виявленням антитіл до 21-гідроксилази, КТ-ознак гіоплазії наднирників, що, у підсумку, дозволило констатувати синдром Шмідта [36].

Тригером АПС 2-го типу можуть стати вагітність і пологи. У літературі описаний випадок розвитку післяпологового АІТ в поєднанні з наднирковою, яєчниковою недостатністю [43]. В іншому випадку арабські акушери-гінекологи спостерігали за станом 32-річної пацієнтки, яка протягом багатьох років страждала на гіпотиреоз і отримувала ГЗТ. У перший триместр вагітності у неї виникли виражена артеріальна гіпотензія, запаморочення, синкопальні епізоди. Під час інструментального обстеження підтверджена хвороба Аддісона, а вищевказані ознаки ретроспективно оцінені як наднирковий криз [41].

У низці випадків поштовхом до розвитку клінічних проявів АПС є прийом медикаментів, зокрема протипухлинних препаратів. Відомі випадки, коли на тлі терапії інгібіторами контрольних точок імунної відповіді, такими як ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, іпілізумаб, розвивалася клініка аутоімунного гіпофізиту. Наприклад, призначення ніволумабу 69-річній пацієнтці, яка



**Рис. 8.** Етапи розвитку хвороби Аддісона (за G. S. Eisenbarth et al., 2004 [26]).

Функціональна активність надниркових залоз знижується протягом декількох років. На першому етапі має місце тільки генетична схильність, обумовлена носійством мутантного гена *HLA*. Другий етап формування захворювання пов'язаний із запуском аутоімунного ураження надниркових залоз під впливом зовнішнього фактора. На третій стадії, що включає в себе продромальний період, починають вироблятися антитіла до 21-гідроксилази, що вказує на розвиток захворювання в майбутньому. Потім виникають явні клінічні прояви хвороби Аддісона: перше метаболічне порушення — підвищення рівня реніну в плазмі крові, за яким відбувається послідовний розвиток інших аномалій (зниження рівня кортизолу після стимуляції косинотропіном, підвищення концентрації АКТГ і зменшення базального рівня кортизолу). У результаті з'являються типові симптоми надниркової недостатності: втома, гіперпігментація, артеріальна гіпотензія.





**Рис. 9.** Гіперпигментація обличчя (переважно періоральної зони), долонь, слизової порожнини рота у жінки із синдромом Шміда (за N. Gaba et al., 2020 [31]).

страждала на аденокарциному легень і була носієм, як виявилось згодом, гаплотипу *DRB1\*04:05-DQB1\*04:01-DQA1\*03:03* і *DRB1\*09:01-DQB1\*03:03-DQA1\*03:02*, призвело до розвитку АПС 2-го типу і автоімунного гіпофізиту, що клінічно проявилось АІТ, ізольованою адренокортикотропною недостатністю [58]. Інші дослідники описали випадок розвитку АПС 2-го типу у 45-річної жінки, яка отримувала омалізумаб з метою корекції тяжкої бронхіальної астми, хронічної кропив'янки. Через 26 місяців прийому омалізумабу у пацієнтки виник синдром Шміда в поєднанні з автоімунним атрофічним гастритом [68].

**ІРЕХ-синдром.** Страждають на цю патологію переважно хлопчики, тому що єдина у них Х-хромосома несе в собі ген. Перші клінічні прояви ІРЕХ-синдрому виникають вже в період новонародженості: розвивається ЦД 1-го типу [65, 86], автоімунна ентеропатія з некупіруємим проносом і мальабсорбцією, дерматит з екземо-, іхтіозо- і псоріазоподібними змінами шкіри (рис. 10) [34], ураження нирок (мембранозний гломерулонефрит або інтерстиціальний нефрит) [37].

З плином часу приєднуються АІТ, алопеція, різні автоімунні цитопенії, гепатит, панкреатит [11]. За даними деяких авторів, у пацієнтів з ІРЕХ-синдромом ознаки ЦД з'являються буквально на другий день життя [34]. ІРЕХ-синдром зазвичай закінчується фатально: прогресуючий характер захворювання, автоімунне ураження різних органів і систем призводить до швидкого летального результату. Відстрочити загибель дитини протягом перших кількох років життя може призначення імуносупресивних препаратів, аlogenна трансплантація кісткового мозку [11].

#### Діагностика

Зазвичай діагноз АПС 1-го типу встановлюється зі значною часовою затримкою, іноді тільки після смерті пацієнта, надаючи підстави для ретельного обстеження близьких родичів [88]. У разі нетяжких мутацій *AIRE* спочатку в ранньому дитячому віці з'являються лише деякі мінорні компоненти АПС 1-го типу (кератит, періодична лихоманка з висипанням і автоімунним гепатитом) [29], у той час як інші виникають дещо пізніше (первинна яєчникова недостатність розвивається у пацієнтів молодше 30 років, гіпоплазія емалі — у підлітків) [17]. На сьогодні діагноз АПС 1-го типу підтверджують за допомогою секвенування *AIRE* або за допомогою

виявлення специфічних автоантитіл у пацієнтів з легкими і атиповими формами АПС 1-го типу, що не мають двох-трьох основних компонентів (табл. 3) [47, 49]. Понад 95% пацієнтів з АПС 1-го типу є носіями автоантитіл до інтерферону 1-го типу: інтерферону  $\omega$ , інтерферону  $\alpha$  [17, 47, 59], їх визначення може використовуватися для підтвердження автоімунного генезу захворювання при нетиповому перебігу. Дещо рідше виявляють антитіла до інтерферону  $\beta$ , інтерлейкіну-22, інтерлейкіну-17А [47].

На сьогодні специфічні унікальні тести для діагностики АПС 2-го типу не розроблені, захворювання діагностують, підтверджуючи наявність різних автоантитіл, які можуть виявлятися протягом декількох років до маніфестації захворювання, або



**Рис. 10.** Дерматологічні прояви ІРЕХ-синдрому (за M. Halabi-Tawil et al., 2009 [34]).

А — екзематозне ураження нижніх кінцівок з ліхеніфікацією прurigінозних бляшок; Б — екземоподібна форма прurigіно; В, Г — велике ураження шкірних покривів у хлопчика з дифузним утворенням псоріазоподібних бляшок; Д — atopічний дерматит із залученням шкірних покривів обличчя і хейлітом, що кровоточить.

**Таблиця 3.** Спектр автоантитіл, що часто виявляються у пацієнтів з АПС 1-го типу (за Н. Е. Lebovitz, 2013 [47])

Клінічний прояв	Антиген
Інсуліт (моноклеарна інфільтрація острівців ПЗ)	Глутаматдекарбоксилаза. Острівцевий антиген. Транспортер цинку-8. Інсулін
Гіпопаратиреоз	NALP 5 (мультипротеїновий комплекс, активуючий внутрішньоклітинні кінази й синтез прозапальних цитокінів). Кальцій-чутливий рецептор
Адреналіт	Стероїд-17 $\alpha$ -гідролаза. стероїд-21-гідролаза. Фермент, що розщеплює боковий ланцюг холестерину
Гіпогонадизм	21-гідроксилаза. Фермент, що розщеплює боковий ланцюг холестерину. Тестикулярний специфічний ген
Гіпотиреоз	Тиреоглобулін. Тиреоїдна пероксидаза
Гіпопітuitarизм	Білок-6, що містить Tudor-домен
Перніціозна анемія (гастрит)	Внутрішній фактор Касла
Гепатит	Цитохром P450 1A2
Ентерит	Триптофандекарбоксилаза, гістидиндекарбоксилаза
Целиакія	Трансглутаміназа
Алопеція	Тирозиндекарбоксилаза
Вітиліго	SOX 9, SOX 10

підтверджуючи носійство мутантного гена [28]. Прикладами є антитіла до тиреопероксидази при АІТ [85], глутаматдекарбоксилази-65 при ЦД 1-го типу, 21-гідроксилази при хворобі Аддісона [12, 37].

**Таблиця 4.** Генетичні аномалії, асоційовані з розвитком АПС 2-го типу (за Н. Е. Lebovitz, 2013 [47])

Ген	Поліморфізм	Асоційована патологія
HLA DR-3-DQ2, DR4-DQ8		ЦД 1-го типу
HLA DR3-DR5		АІТ
HLA DR3-DQ2		Целиакія
HLA DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DRB1*0404)		Хвороба Аддісона
MICA	4, 5, 6 і 9-й GCT повтори (5-й екзон)	ЦД 1-го типу
	MICA5.1	ЦД 1-го типу, целиакія, хвороба Аддісона
PTPN22	Заміна триптофану на аргінін у позиції 260	ЦД 1-го типу, системний червоний вовчак, хвороба Грейвса, хвороба Аддісона
CTLA-4	Некодуюча мутація в 3' регіоні	ЦД 1-го типу у поєднанні з АІТ і хворобою Аддісона

Протягом декількох років також активно використовуються виявлення специфічних поліморфізмів генів HLA, що викликають схильність до виникнення АПС (табл. 4).

Візуалізуючі дослідження здатні підтвердити вже сформовані органічні зміни, але не в змозі виявити основні причини АПС — утворення автоантитіл або мутацію генів. Тому багато авторів наполягають на ранньому виявленні органоспецифічних автоантитіл ще на стадії латентної дисфункції органів з метою запобігання розвитку розгорнутої клінічної картини АПС [39]. Незважаючи на це, визначення послідовності гена *AIRE* ще поки не вважається стандартом діагностики АПС 1-го типу, і деякі вчені вважають за доцільне проведення досліджень з перевірки його діагностичної ефективності та відповідності клінічним даним [90].

#### Ведення пацієнтів з АПС

**АПС 1-го типу.** У цілому лікування АПС засноване на призначенні ГЗТ (за необхідності) і корекції ускладнень. Спостереження за пацієнтами з АПС 1-го типу найкраще здійснювати мультидисциплінарною командою, очолюваною ендокринологом, який спеціалізується на веденні як дітей, так і дорослих. З огляду на складність захворювання пацієнтам рекомендується, як мінімум, два рази на рік робити контрольні візити, а безсимптомним носіям мутацій *AIRE* — не рідше одного разу на рік [37]. Слід наполегливо рекомендувати пройти медичне обстеження всім родичам першої лінії спорідненості, особливо братам і сестрам, навіть якщо вони вже стали дорослими і відчують себе добре. Оцінку ризику розвитку надниркової недостатності і гіпопаратиреозу у таких осіб проводять за допомогою визначення антитіл до 21-гідроксилази і NALP5 відповідно [37, 87].

Корекцію проявів хронічного кандидозу шкірних покривів і слизових оболонок з ураженням порожнини рота здійснюють зазвичай за допомогою перорального мікостатину й амфотерицину В. Такий вибір препаратів обумовлений прагненням запобігти розвитку резистентності після тривалого прийому препаратів із групи азолів, що пригнічують стероїдогенез (кетоконазол, мікоконазол, сертраконазол,



клотримазол тощо); таке інгібування пов'язане з ризиком виникнення недостатності надниркових залоз, особливо у пацієнтів з латентною хворобою Аддісона. Явища гіпопаратиреозу нівелюють за допомогою перорального застосування вітаміну D в поєднанні з кальцій- і магнійумісними дієтичними добавками; але іноді супутня мальабсорбція ускладнює корекцію гіпопаратиреозу [37]. Крім того, деякі препарати із групи азолів здатні пригнічувати активність альфакальцидолу (аналога вітаміну D, який використовується в дієтичних добавках). Можливо також внутрішньовенне введення ПТГ за допомогою численних ін'єкцій або спеціальної помпи, але такого виду лікування намагаються уникати у зв'язку з високим потенційним ризиком розвитку остеосаркоми, а також відсутністю даних клінічних досліджень, що підтверджують його ефективність, високою вартістю [16]. Однак терапія паратиреоїдним гормоном може виявитися ефективним способом поліпшення стану пацієнтів, які не відповідають на корекцію гіпокальціємії за допомогою дієтичних добавок унаслідок тяжкої мальабсорбції [37].

Розвиток таких клінічних проявів захворювання, як кератит, пневмоніт, гепатит або ентерит, може бути підставою для призначення імуносупресивного лікування. Топічні глюкокортикоїди і циклоспорин застосовуються при лікуванні кератиту, але у багатьох пацієнтів, які отримують ці препарати, розвиваються необоротні рубці рогівки [21]. У літературі є дані про сприятливий вплив ритуксимабу на перебіг автоімунного пневмоніту і мальабсорбції [64], циклоспорину — на зменшення явищ панкреатичної недостатності [84]. Автоімунний гепатит у пацієнтів з АПС 1-го типу може перебігати агресивно і призводити до розвитку печінкової недостатності, летального результату за відсутності своєчасного призначення високих доз глюкокортикоїдів і азатіоприну [12]. Низка вчених, підкреслюючи високу ймовірність розвитку аспленії у пацієнтів з АПС 1-го типу, на постійно рекомендують проводити вакцинацію проти пневмококу (із застосуванням 13- або 23-валентних пневмококових полісахаридних вакцин), менингококу, *Haemophilus influenzae* типу b, грипу [37].

Розробляються методи імунотерапії АПС 1-го типу, зокрема ведуться роботи з отримання епітеліальної тканини тимуса зі стовбурових клітин [60]. Учені припускають використовувати її для корекції експресії *AIRE* у пацієнтів з АПС 1-го типу, що, на їхню думку, може сприяти регресу імунопатологічних порушень, які обумовлюють автоімунне ура-

ження різних органів.

**АПС 2-го типу.** Лікування АПС 2-го типу фокусується на проведенні ГЗТ відповідно до чинних рекомендацій з лікування основних компонентів цього синдрому [37]. При веденні пацієнтів з АПС 2-го типу необхідно брати до уваги високу ймовірність розвитку автоімунного ураження інших органів. З огляду на можливе формування АІТ хворим на ЦД 1-го типу і хворобу Аддісона рекомендують визначати рівень ТТГ мінімум 1 раз на рік. Пацієнтам, які страждають на хворобу Аддісона, властивий високий ризик (50%) розвитку додаткової автоімунної патології протягом життя, тому їм радять контролювати наявність автоантитіл до інсуліну, острівцевого антигену, глутамат-декарбоксилази (з метою виключення ЦД 1-го типу), тканинної транслугтамінази (виключення целиакії) [53]. Оптимальний часовий інтервал скринінгу поки ще не визначений, однак, з огляду на здатність утворення автоантитіл в будь-якому віці, обов'язково передбачають проведення повторного обстеження і здійснення пильного спостереження за родичами пацієнтів з АПС 2-го типу [37].

На сьогодні все частіше вдаються до імунотерапії хворих із АПС. Вважається, що модуляція імунної відповіді при ЦД 1-го типу дозволить змінити процеси, що призводять до руйнування  $\beta$ -клітин і, в кінцевому підсумку, до формування залежності від ін'єкцій інсуліну. З цією метою використовується неспецифічна і специфічна імунотерапія. До неспецифічної імунотерапії відносять введення препаратів, спрямованих проти Т-клітин (моноклональні антитіла проти CD3 [26, 27, 78], антитимоцитарні глобуліни [56], циклоспорин [75]) і В-клітин (моноклональні антитіла проти CD20 [37]). Вважають, що методи специфічної імунотерапії опосередковують імунну толерантність до антигенів, що провокує появу автоімунних властивостей у  $\beta$ -клітин ПЗ. Така терапія заснована на введенні спеціальних вакцин, інших інсуліноподібних пептидів [37].

На завершення цієї розповіді ми хотіли б навести відомі слова психотерапевта М. Є. Литвака: «Нерідко дбайливі родичі приносять людині більше шкоди, ніж відверті вороги». Так і перетворення своїх клітин на чужі не проходить безслідно для організму, руйнування, викликані ними, часом перевершують шкоду, що наноситься патогенними мікроорганізмами. У таблиці 5 наведені основні дані щодо АПС 1-го і 2-го типів.



Таблиця 5. Ключові положення

АПС 1-го типу	АПС 2-го типу
<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеризується тріадою патологічних проявів: хронічним кандидозом шкіри та слизових оболонок, гіпопаратиреозом, недостатністю надниркових залоз.</li> <li>Обумовлений мутаціями в гені <i>AIRE</i> і успадковується переважно за автосомно-рецесивним типом. <i>AIRE</i> кодує білок, що зветься автоімунним регулятором, його дефект призводить до появи автореактивних Т-лімфоцитів і автоімунного ураження різних органів.</li> <li>Першим клінічним проявом АПС 1-го типу є зазвичай хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок, до якого згодом приєднуються гіпопаратиреоз і недостатність надниркових залоз. Крім цієї тріади, можливий розвиток безлічі інших автоімунних порушень.</li> <li>АПС 1-го типу складно діагностувати через відносну рідкість захворювання і надзвичайну мінливість його проявів.</li> <li>Лікування спрямоване на корекцію маніфестних клінічних проявів. Дорослим хворим з АПС 1-го типу необхідно пройти генетичне консультування з метою оцінки ризику передачі дефектного гена.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Характеризується наявністю, як мінімум, двох із трьох ендокринопатій: АІТ, ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона. Поєднання АІТ і хвороби Аддісона відоме як синдром Шмідта.</li> <li>Виникнення патології обумовлено наявністю генетичної схильності (мутацією кількох генів HLA) і впливом невизначених факторів зовнішнього середовища, що призводять до утворення автореактивних Т-лімфоцитів і автоімунного ураження різних органів.</li> <li>Черговість появи клінічних ознак не характерна; ураження органів може розвиватися послідовно протягом декількох років. Крім типової комбінації АІТ, ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона, можливий розвиток інших різноманітних автоімунних патологій.</li> <li>АПС 2-го типу діагностують за допомогою виявлення органоспецифічних автоантитіл, поліморфізму генів (<i>HLA</i>, <i>MICA</i> тощо).</li> <li>Лікування базується на проведенні ГЗТ відповідно до чинних рекомендацій з лікування основних компонентів цього синдрому.</li> </ul>

## Література:

- Каневский Л. М., Гречихина М. В., Кузьмина Е. Г., Мушкарина Т. Ю., Спелков А. А., Стрельцова М. А., Коваленко Е. И. Распределение аллелей MICA в российской популяции. *Медицинская иммунология*. 2019. Т. 21, № 5. С. 959–964.
- Трошина Е. А., Ларина А. А., Терехова М. А. Аутоиммунный полигланулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 4. С. 91–96.
- Abbott J. K., Huoh Y. S., Reynolds P. R., Yu L., Rewers M., Reddy M., Anderson M. S., Hur S., Gelfand E. W. Dominant-negative loss of function arises from a second, more frequent variant within the SAND domain of autoimmune regulator (AIRE). *J. Autoimmun.* 2018. Vol. 88. P. 114–120.
- Addison T. 1855 on the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writing of the late. London: New Sydenham Society, 1868; Reprinted in *Medical Classics*, 1937. P. 244–293.
- Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1829–1836.
- Alimohammadi M., Dubois N., Skoldberg F., Hallgren A., Tardivel I., Hedstrand H., Haavik J., Husebye E. S., Gustafsson J., Rorsman F., Meloni A., Janson C., Vialettes B., Kajosaari M., Egner W., Sargur R., Ponten F., Amoura Z., Grimfeld A., De Luca F., Betterle C., Perheentupa J., Kampe O., Carel J.-C. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 4396–4401.
- Anderson M. S., Su M. A. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16, No 4. P. 247–258.
- Anderson M. S., Venzani E. S., Klein L., Chen Z., Berzins S. P., Turley S. J., von Boehmer H., Bronson R., Dierich A., Benoist C., Mathis D. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the AIRE protein. *Science*. 2002. Vol. 298. P. 1395–1401.
- Atquet V., Lienart F., Vaes M. Autoimmune polyendocrine syndrome and thrombocytosis. *Acta Clin. Belg.* 2015. Vol. 70, No 6. P. 457–460.
- Baekkeskov S., Aanstoot H. J., Christgau S., Reetz A., Solimena M., Cascalho M., Folli F., Richter-Olesen H., De Camilli P. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990. Vol. 347. P. 151–156.
- Barzaghi F., Amaya Hernandez L. C., Neven B., Ricci S., Kucuk Z. Y., Bleesing J. J. Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, No 3. P. 1036–1049.
- Bello M. O., Garla V. V. Polyglandular autoimmune syndrome type I. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. PMID: 30725896.
- Betterle C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomedica*. 2003. Vol. 74. P. 9–33.
- Bluestone J. A., Buckner J. H., Fitch M., Gitelman S. E., Gupta S., Hellerstein M. K., Herold K. C., Lares A., Lee M. R., Li K., Liu W., Long S. A., Masiello L. M., Nguyen V., Putnam A. L., Rieck M., Sayre P. H., Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal

- regulatory T cells. *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7, No 315. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
15. Boelaert K., Newby P. R., Simmonds M. J., Holder R. L., Carr-Smith J. D., Heward J. M., Manji N., Allahabadia A., Armitage M., Chatterjee K. V., Lazarus J. H., Pearce S. H., Vaidya B. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123, No 2. P. 183.
  16. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback D. M., Sitges-Serra A., van Biesen W., Dekkers O. M. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173, No 2. P. G1–G20.
  17. Bruserud O., Oftedal B. E., Landegren N., Erichsen M. M., Bratland E., Lima K., Jorgensen A. P., Myhre A. G., Svartberg J., Fougner K. J., Bakke A., Nedrebo B. G., Mella B., Breivik L., Viken M. K., Knappskog P. M., Marthinussen M. C., Lovas K., Kampe O., Wolff A. B., Husebye E. S. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. P. 2975–2983.
  18. Bruserud O., Oftedal B. E., Wolff A. B., Husebye E. S. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2016. Vol. 43. P. 8–15.
  19. Carpenter C. J., Soloman N., Silverberg S. G., Bledsoe T., Northcutt R. C., Klinenberg J. R., Bennett J. L., McGehee H. A. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine.* 1964. Vol. 43. P. 153–180.
  20. 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. Vol. 86. P. 4747–4752.
  21. Chang B., Brosnahan D., McCreery K., Dominguez M., Costigan C. Ocular complications of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *J. AAPOS.* 2006. Vol. 10. P. 515–520.
  22. Cheng M. H., Fan U., Grewal N., Barnes M., Mehta A., Taylor S., Husebye E. S., Murphy E. J., Anderson M. S. Acquired autoimmune polyglandular syndrome, thymoma, and an AIRE defect. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 764–766.
  23. Claude H., Gourgerot H. Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. *J. Physiol. Pathol. Gen.* 1908. Vol. 10. P. 469–480.
  24. Constantine G. M., Lionakis M. S. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol. Rev.* 2019. Vol. 287, No 1. P. 103–120.
  25. Dalin F., Eriksson G. N., Dahlqvist P., Hallgren A., Wahlberg J., Ekwall O., Soderberg S., Ronnelid J., Olcen P., Winqvist O., Catrina S.-B., Kristrom B., Laudius M., Isaksson M., Stenlid M. H., Gustafsson J., Gebre-Medhin G., Bjornsdottir S., Janson A., Akerman A. K. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 379–389.
  26. Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, No 20. P. 2068–2079.
  27. Erichsen M. M., Lovas K., Skinningsrud B., Wolff A. B., Undlien D. E., Svartberg J., Fougner K. J., Berg T. J., Bollerslev J., Mella B., Carlson J. A., Erlich H., Husebye E. S. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 4882–4890.
  28. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front. Horm. Res.* 2016. Vol. 46. P. 115–132.
  29. Ferre E. M., Rose S. R., Rosenzweig S. D., Burbelo P. D., Romito K. R., Niemela J., Rosen L. B., Break T. J., Gu W., Hunsberger S., Browne S. K., Hsu A. P., Rampertaap S., Swamydas M., Collar A. L., Kong H. H., Lee C. R., Chascsa D., Simcox T., Pham A., Lionakis M. S. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016. Vol. 1, No 13. doi: 10.1172/jci.insight.88782.
  30. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat. Genet.* 1997. Vol. 17. P. 399–403.
  31. Gaba N., Gaba S., Singla M., Gupta M. Type 2 autoimmune polyglandular syndrome presenting with hyperpigmentation and amenorrhea. *Cureus.* 2020. Vol. 12, No 4. doi: 10.7759/cureus.7772.
  32. Gardner J. M., Devoss J. J., Friedman R. S., Wong D. J., Tan Y. X., Zhou X., Johannes K. P., Su M. A., Chang H. Y., Krummel M. F., Anderson M. S. Deletional tolerance mediated by extrathymic AIRE-expressing cells. *Science.* 2008. Vol. 321. P. 843–847.
  33. Gutierrez M. J., Gilson J., Zacharias J., Ishmael F., Bingham C. A. Childhood polyarthritis as early manifestation of autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy syndrome. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 377.
  34. Halabi-Tawil M., Ruemmele F. M., Freitag S., Rieux-Laucat F., Neven B., Brousse N., De Prost Y., Fischer A., Goulet O., Bodemer C. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 160, No 3. P. 645–651.
  35. Hippen K. L., Merkel S. C., Schirm D. K., Nelson C., Tennis N. C., Riley J. L., June C. H., Miller J. S., Wagner J. E., Blazar B. R. Generation and large-scale expansion of human inducible regulatory T cells that suppress graft-versus-host disease. *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11. P. 1148–1157.
  36. Hoener K., Sharma T. Type II polyglandular autoimmune syndrome: a case of Addison's disease precipitated by use of levothyroxine. *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12, No 8. doi: 10.1136/bcr-2019-230760.

37. Husebye E. S., Anderson M. S., Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No 12. P. 1132–1141.
38. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Intern. Med.* 2009. Vol. 265. P. 514–529.
39. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018. Vol. 41, No 1. P. 91–98.
40. Karavelioglu Y., Baran A., Karapinar H., Kucukdurmaz Z., Yilmaz A. Reversible cardiomyopathy associated with autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Intern. Med.* 2013. Vol. 52, No 9. P. 981–985.
41. Khattak A. L., Ali W., Saleem S., Idris M., Khan N. A., Pasha W. Schmidt's syndrome in a 32 years old female. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2015. Vol. 27, No 2. P. 467–469.
42. Kisand K., Boe Wolff A. S., Podkrajsek K. T., Tserel L., Link M., Kisand K. V., Ersvaer E., Perheentupa J., Erichsen M. M., Bratanic N., Meloni A., Cetani F., Perriola R., Ergun-Longmire B., Maclaren N., Krohn K. J., Pura M., Schalke B., Strobel P., Leite M. I., Battelino T., Husebye E. S., 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. Vol. 207. P. 299–308.
43. Krysiak R., Kowalcze K., Okopien B. Postpartum thyroiditis as the first clinical manifestation of autoimmune polyendocrine syndrome type 2 — case report. *Przegl. Lek.* 2017. Vol. 74, No 4. P. 187–189.
44. Kuehn H. S., Ouyang W., Lo B., Deenick E. K., Niemela J. E., Avery D. T., Schickel J.-N., Tran D. Q., Stoddard J., Zhang Y., Frucht D. M., Dumitriu B., Scheinberg P., Folio L. R., Frein C. A., Price S., Koh C., Heller T., Seeroogy C. M., Huttenlocher A., Uzel G. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014. Vol. 345. P. 1623–1627.
45. Lampasona V., Passerini L., Barzaghi F., Lombardoni C., Bazzigaluppi E., Brigatti C., Bacchetta R., Bosi E. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 11. doi: 10.1371/journal.pone.0078664.
46. Landegren N., Sharon D., Shum A. K., Khan I. S., Fasano K. J., Hallgren A., Kampf C., Freyhult E., Ardesjo-Lundgren B., Alimohammadi M., Rathsmann S., Ludvigsson J. F., Lundh D., Motrich R., Rivero V., Fong L., Giwerzman A., Gustafsson J., Perheentupa J., Husebye E. S., Anderson M. S., Snyder M., Kampe O. Transglutaminase 4 as a prostate autoantigen in male subfertility. *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9186.
47. Lebovitz H. E. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol. Ther.* 2013. Vol. 15, Suppl. 2. P. S2–S28.
48. Leonard J. D., Gilmore D. C., Dileepan T., Nawrocka W. I., Chao J. L., Schoenbach M. H., Jenkins M. K., Adams E. J., Savage P. A. Identification of natural regulatory T cell epitopes reveals convergence on a dominant autoantigen. *Immunity.* 2017. Vol. 47, No 1. P. 107–117.
49. Li D., Streeten E. A., Chan A., Lwin W., Tian L., Pellegrino da Silva R., Kim C. E., Anderson M. S., Hakonarson H., Levine M. A. Exome sequencing reveals mutations in AIRE as a cause of isolated hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 1726–1733.
50. Lowe C. E., Cooper J. D., Brusko T., Walker N. M., Smyth D. J., Bailey R., Bourget K., Plagnol V., Field S., Atkinson M., Clayton D. G., Wicker L. S., Todd J. A. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 1074–1082.
51. Malchow S., Leventhal D. S., Nishi S., Fischer B. I., Shen L., Paner G. P., Amit A. S., Kang C., Geddes J. E., Allison J. P., Socci N. D., Savage P. A. AIRE-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science.* 2013. Vol. 339. P. 1219–1224.
52. Meager A., Visvalingam K., Peterson P., Moll K., Murumagi 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. Vol. 3, No 7. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289.
53. Michels A. W., Gottlieb P. A. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010. Vol. 6, No 5. P. 270–277.
54. Neufeld M. Polyglandular autoimmune diseases. *Pediatr. Ann.* 1980. Vol. 9, No 4. P. 154–162.
55. Nguyen C. T. K., Sawangarun W., Mandasari M., Morita K.-I., Harada H., Kayamori K., Yamaguchi A., Sakamoto K. AIRE is induced in oral squamous cell carcinoma and promotes cancer gene expression. *PLoS One.* 2020. Vol. 15, No 2. doi: 10.1371/journal.pone.0222689.
56. Noble J. A., Valdes A. M., Cook M., Klitz W., Thomson G., Erlich H. A. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. P. 1134–1148.
57. Oftedal B. E., Hellesø A., Erichsen M. M., Bratland E., Vardi A., Perheentupa J., Kemp E. H., Fiskerstrand T., Viken M. K., Weetman A. P., Fleishman S. J., Banka S., Newman W. G., Sewell W. A., Sozaeva L. S., Zayats T., Haugavoll K., Orlova E. M., Haavik J., Johansson S., Knappskog P. M., Lovas K., Wolff A. S., Abramson J., Husebye E. S. Dominant mutations in the autoimmune regulator AIRE are associated with common organ-specific autoimmune diseases. *Immunity.* 2015. Vol. 42. P. 1185–1196.
58. Ohara N., Kobayashi M., Ohashi K., Ito R., Ikeda Y., Kawaguchi G., Yoneoka Y., Hasegawa G., Takada T. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and thyroiditis associated with nivolumab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2019. Vol. 13, No 1. P. 88.
59. Orlova E. M., Sozaeva L. S., Kareva M. A., Oftedal B. E., Wolff A. S. B., Breivik L., Zakharova E. Y., Ivanova O. N., Kampe O., Dedov I. I., Knappskog P. M., Peterkova V. A., Husebye E. S. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine



- syndrome type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 3546–3556.
60. Parent A. V., Russ H. A., Khan I. S., LaFlam T. N., Metzger T. C., Anderson M. S., Hebrok M. Generation of functional thymic epithelium from human embryonic stem cells that supports host T cell development. *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 13. P. 219–229.
  61. Perniola R. Twenty years of AIRE. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 98.
  62. Philbin D., Moylett E. Diabetic ketoacidosis may not always be the answer... *BMJ Case Rep.* 2014. Vol. 2014. ID bcr2014206344.
  63. Pollak U., Bar-Sever Z., Hoffer V., Marcus N., Scheuerman O., Garty B. Z. Asplenia and functional hyposplenism in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Eur. J. Pediatr.* 2009. Vol. 168. P. 233–235.
  64. Popler J., Alimohammadi M., Kampe O., Dalin F., Dishop M. K., Barker J. M., Moriarty-Kelsey M., Soep J. B., Deterding R. R. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: utility of KCNRG autoantibodies as a marker of active pulmonary disease and successful treatment with rituximab. *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47. P. 84–87.
  65. Powell B. R., Buist N. R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J. Pediatr.* 1982. Vol. 100. P. 731–737.
  66. Proust-Lemoine E., Saugier-Verber P., Lefranc D., Dubucquoi S., Ryndak A., Buob D., Lalau J. D., Desailoud R., Weill J., Prin L., Lefebvre H., Wemeau J. L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm. Res. Paediatr.* 2010. Vol. 74. P. 275–284.
  67. Puel A., Doffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barceñas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachee-Charadin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P. D., Costigan C., McConnell V., Cant A. J., Abinun M., Polak M., Bougneres P. F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J. L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010. Vol. 207. P. 291–297.
  68. Rams A., Zolcinski M., Zastrzezynska W., Polanski S., Serafin A., Wilanska J., Musial J., Bazan-Socha S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 in patient with severe allergic asthma treated with omalizumab. *J. Asthma.* 2018. Vol. 55, No 12. P. 1384–1386.
  69. Robles D. T., Fain P. R., Gottlieb P. A., Eisenbarth G. S. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002. Vol. 31, No 2. P. 353.
  70. Rosatelli M. C., Meloni A., Devoto M., Cao A., Scott H. S., Peterson P., Heino M., Krohn K. J., Nagamine K., Kudoh J., Shimizu N., Antonarakis S. E. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum. Genet.* 1998. Vol. 103. P. 428–434.
  71. 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. Vol. 49. P. 625–633.
  72. Schmidt M. B. Eine biglandulare erkrankung (neben-nieren und schilddruse) bei morbus Addisonii. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1926. Vol. 21. P. 212–221.
  73. Schubert D., Bode C., Kenefeck R., Hou T. Z., Wing J. B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat. Med.* 2014. Vol. 20. P. 1410–1416.
  74. Shum A. K., Alimohammadi M., Tan C. L., Cheng M. H., Metzger T. C., Law C. S., Lwin W., Perheentupa J., Bour-Jordan H., Carel J. C., Husebye E. S., De Luca F., Janson C., Sargur R., Dubois N., Kajosaari M., Wolters P. J., Chapman H. A., Kampe O., Anderson M. S. BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease. *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. doi: 10.1126/scitranslmed.3006998.
  75. Simmonds M. J., Gough S. C. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136. P. 1–10.
  76. Siniscalchi C., Moretti V., Cataldo S., Rocci A., Basaglia M., Tassoni M. I., Quintavalla R. The Schmidt syndrome. *Acta Biomed.* 2018. Vol. 88, No 4. P. 499–501.
  77. Soderbergh A., Myhre A.G., Ekwall O., Gebre-Medhin G., Hedstrand H., Landgren E., Miettinen A., Eskelin P., Halonen M., Tuomi T., Gustafsson J., Husebye E. S., Perheentupa J., Gylling M., Manns M. P., Rorsman F., Kampe O., Nilsson T. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 557–562.
  78. Sollid L. M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989. Vol. 169. P. 345–350.
  79. Sonal C., Michael M., Daniele T., Paolo R. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012. Vol. 5, No 12. P. 18–22.
  80. Stahn B., Scheit L. Das Schmidt-syndrom [The Schmidt's syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019. Vol. 144, No 24. P. 1741–1744.
  81. Viallettes B., Dubois-Leonardon N. Les syndromes polyendocriniens autoimmuns de type 2 (APS-2) [Type 2 autoimmune polyendocrine syndromes (APS-2)]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2013. Vol. 197, No 1. P. 31–41.
  82. Walter J. E., Rosen L. B., Csomos K., Rosenberg J. M., Mathew D., Keszei M., Ujhazi B., Chen K., Lee Y. N., Tirosh I., Dobbs K., Al-Herz W., Cowan M. J., Puck J., Bleesing J. J., Grimley M. S., Malech H., De Ravin S. S., Gennery A. R., Abraham R. S., Joshi A. Y., Boyce T. G. Broad-spectrum antibodies against selfantigens and cytokines in RAG deficiency. *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. P. 4135–4148.
  83. Wang W., Thomas R., Sizova O., Su D. M. Thymic function associated with cancer development, relapse, and antitumor immunity — a mini-review. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 773.

84. Ward L., Paquette J., Seidman E., Huot C., Alvarez F., Crock P., Delvin E., Kampe 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. Vol. 84. P. 844–852.
85. Wemeau J. L., Proust-Lemoine E., Ryndak A., Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013. Vol. 12, No 1. P. 39–45.
86. Wildin R. S., Smyk-Pearson S., Filipovich A. H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39. P. 537–545.
87. Winqvist O., Karlsson F. A., Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1992. Vol. 339. P. 1559–1562.
88. Wolff A. S., Erichsen M. M., Meager A., Magitta N. F., Myhre A. G., Bollerslev J., Fougner K. J., Lima K., Knappskog P. M., Husebye E. S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 595–603.
89. Wolff A. S., Karner J., Owe J. F., Oftedal B. E. V., Gilhus N. E., Erichsen M. M., Kampe O., Meager A., Peterson P., Kisand K., Willcox N., Husebye E. S. Clinical and serologic parallels to APS-I in patients with thymomas and autoantigen transcripts in their tumors. *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. P. 3880–3890.
90. Yan Z., Gang X., Xie X., Gao Y., Li Z., Wang G. A case report and literature review: identification of a novel AIRE gene mutation associated with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in East Asians. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, No 18. doi: 10.1097/MD.00000000000020000.
91. Yu H., Qiu H., Pan J., Wang S., Bao Y., Jia W. Hashimoto's thyroiditis concomitant with sequential autoimmune hepatitis, chorea and polyserositis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome? *Intern. Med.* 2013. Vol. 52, No 2. P. 255–258.
92. Zlotogora J., Shapiro M. S. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J. Med. Genet.* 1992. Vol. 29. P. 824–826.

УДК: 616.831.8-009.11-031.49+616.37-002-056-7]-07

doi: 10.33149/vkp.2021.03.06

## UA Чужий серед своїх, або Як діагностувати аутоімунний поліендокринний синдром

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Багатопротильна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

**Ключові слова:** аутоімунний поліендокринний синдром, синдром Шмітта, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Аддісона, цукровий діабет, AIRE, головний комплекс гістосумісності, аутоантитіла

У статті представлений клінічний випадок аутоімунного поліендокринного синдрому (АПС) 2-го типу — синдром Шмітта (комбінація аутоімунного тиреоїдиту і хвороби Аддісона) у поєднанні зі спадковим кальцифікуючим панкреатитом. На тлі призначення гормональних препаратів і замісної ферментної терапії стан пацієнтки покращився.

Викладені первинна і сучасна класифікації АПС. Проведено огляд літературних даних, що характеризують поширеність, особливості виникнення і перебігу АПС 1-го типу (хронічний слизово-шкірний кандидоз, хвороба Аддісона, гіпопаратиреоз), АПС 2-го типу (хвороба Аддісона, аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу), IPEX-синдрому (синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії, зчеплений з Х-хромосою). Розглянуто механізми формування центральної і периферичної імунотолерантності, охарактеризовані функції регуляторних Т-клітин і механізми синтезу аутоантитіл, а також процеси, що перебігають при порушенні функцій регуляторних Т-клітин. Викладено патогенез формування АПС 1-го і 2-го типів, IPEX-синдрому. Описано структуру і мутації гена *AIRE*, властиві для АПС 1-го типу, наведені типи поліморфізмів HLA, MICA, ха-

актерні для АПС 2-го типу, перераховані аутоантитіла, що утворюються при цих двох патологіях. Розглянуто різні комбінації аутоімунних патологій неендокринного характеру, що доповнюють картину АПС. Значну увагу приділено клінічним проявам та сучасній діагностиці АПС 1-го і 2-го типів. Описано терапевтичні методики корекції АПС, перспективи застосування специфічної та неспецифічної імунотерапії.

УДК: 616.831.8-009.11-031.49+616.37-002-056-7]-07

doi: 10.33149/vkp.2021.03.06

## RU Чужой среди своих, или Как диагностировать аутоиммунный полиендокринный синдром

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляева<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Центр здорового сердца, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** аутоиммунный полиендокринный синдром, синдром Шмидта, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, сахарный диабет, AIRE, главный комплекс гистосовместимости, аутоантитела

В статье представлен клинический случай аутоиммунного полиендокринного синдрома (АПС) 2-го типа — синдром Шмидта (комбинация аутоиммунного тиреоидита и болезни Аддисона) в сочетании с наследственным кальцифицирующим панкреатитом. На фоне назначенных гормональных препаратов и заместительной ферментной терапии состояние пациентки улучшилось.

Изложены первоначальная и современная классификации АПС. Проведен обзор литературных данных, характеризующих распространенность, особенности возникновения и течения АПС 1-го типа (хрониче-

ский слизисто-кожный кандидоз, болезнь Аддисона, гипопаратиреоз), АПС 2-го типа (болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа), IPEX-синдрома (синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой). Рассмотрены механизмы формирования центральной и периферической иммунологической толерантности, охарактеризованы функции регуляторных Т-клеток и механизмы синтеза аутоантител, а также процессы, протекающие при нарушении функции регуляторных Т-клеток. Изложен патогенез формирования АПС 1-го и 2-го типов, IPEX-синдрома. Описана структура и мутации гена *AIRE*, свойственные для АПС 1-го типа, приведены типы полиморфизмов HLA, MICA, характерные для АПС 2-го типа, перечислены аутоантитела, образующиеся при этих двух патологиях. Рассмотрены различные комбинации аутоиммунных патологий неэндокринного характера, дополняющие картину АПС. Уделено большое внимание клиническим проявлениям и современной диагностике АПС 1-го и 2-го типов. Описаны терапевтические методики коррекции АПС, перспективы применения специфической и неспецифической иммунотерапии.

### EN Stranger among friends, or How to diagnose autoimmune polyendocrine syndrome

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, T. L. Mozhyzna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Multi-field clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkov, Ukraine

**Key words:** autoimmune polyendocrine syndrome, Schmidt's syndrome, autoimmune thyroiditis, Addison's

disease, diabetes mellitus, AIRE, major histocompatibility complex, autoantibodies

The article presents a clinical case of autoimmune polyendocrine syndrome (APS) type 2, i. e. Schmidt's syndrome (a combination of autoimmune thyroiditis and Addison's disease) with hereditary calcifying pancreatitis. The patient's status improved against the background of the prescribed hormonal medications and enzyme replacement therapy.

The initial and current classification of APS is described. Review of literature data characterizing the prevalence, peculiarities of the origin and course of APS type 1 (chronic mucocutaneous candidosis, Addison's disease, hypoparathyroidism), APS type 2 (Addison's disease, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus type 1), IPEX-syndrome (immune dysregulation syndrome, polyendocrinopathy and enteropathy linked to X chromosome) has been conducted. Mechanisms of central and peripheral immunotolerance are considered, functions of regulatory T-cells and mechanisms of autoantibodies synthesis, as well as the processes occurring in case of dysfunction of regulatory T-cells are characterized. Pathogenesis of formation of APS type 1 and type 2, IPEX-syndrome is described. Structure and mutations of the AIRE gene typical for APS type 1 are described, the types of HLA and MICA polymorphisms typical for APS type 2 are presented, and autoantibodies formed in these two pathologies are named. Various combinations of autoimmune pathologies of non-endocrine character supplementing the picture of APS are considered. Attention is paid to clinical manifestations and modern diagnostics of APS types 1 and 2. Therapeutic methods of APS correction, prospects of specific and non-specific immunotherapy application are described.