

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-180-185>

## Атипичная манифестация аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа\*

Нагиева С.Э.<sup>1</sup>, Нужная Е.Ю.<sup>1</sup>, Рыжкова О.П.<sup>1</sup>, Забненкова В.В.<sup>1</sup>, Орлова А.А.<sup>1</sup>,

Щагина О.А.<sup>1</sup>, Таран Н.Н.<sup>2,3</sup>, Тин И.Ф.<sup>2</sup>, Строкова Т.В.<sup>2,3</sup>, Семенова Н.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, (Устьинский проезд, дом 2/14, г. Москва, 109240, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

**Для цитирования:** Нагиева С.Э., Нужная Е.Ю., Рыжкова О.П., Забненкова В.В., Орлова А.А., Щагина О.А., Таран Н.Н., Тин И.Ф., Строкова Т.В., Семенова Н.А. Атипичная манифестация аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 180–185 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-180-185

✉ Для переписки:

**Нагиева Сабина  
Эльмановна**

[s.e.nagieva@gmail.com](mailto:s.e.nagieva@gmail.com)

**Нагиева Сабина Эльмановна**, научный сотрудник лаборатории редактирования генома, врач-генетик

**Нужная Екатерина Юрьевна**, младший научный сотрудник научно-консультативного отдела, врач-генетик

**Рыжкова Оксана Петровна**, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией молекулярно-генетической диагностики 3, врач-лабораторный генетик

**Забненкова Виктория Владимировна**, к.м.н., руководитель центра коллективного пользования «Геном», врач-лабораторный генетик

**Орлова Анна Александровна**, научный сотрудник центра коллективного пользования «Геном»

**Щагина Ольга Анатольевна**, д.м.н., доцент, первый заместитель директора, врач-лабораторный генетик

**Таран Наталия Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, врач-педиатр, неонатолог, диетолог

**Тин Ирина Феликсовна**, к.м.н., врач-педиатр, эндокринолог

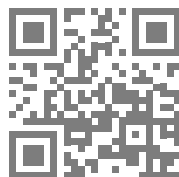
**Строкова Татьяна Викторовна**, д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии, врач-гастроэнтеролог

**Семенова Наталия Александровна**, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения, врач-генетик

### Резюме

\* Рисунок 2  
к статье –  
на цветной  
вклейке в журнал  
(стр. I).

EDN: YGKUAI



Биаллельные патогенные варианты, гена *AIRE*, приводят к развитию аутоиммунного полигландулярного синдрома, 1 типа (АПС1; OMIM: 240300). Наиболее часто синдром манифестирует с хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек в раннем детстве. По мере прогрессирования заболевания в клинической картине могут наблюдаться гипопаратиреоз и болезнь Аддисона. Однако, симптомы заболевания разнообразны и широко варьируют даже среди членов одной семьи. В данной статье описан пациент – мальчик трех лет с признаками тяжелой диареи и симптомами поражения гепатобилиарного тракта. Кожные и эндокринные проявления при манифестации заболевания отсутствовали. При проведении полного секвенирования экзома (WES) было обнаружено два ранее описанных патогенных варианта в гене *AIRE* NM\_000383.4: с.769C>T p.(Arg257Ter) и NM\_000383.4: с.1302C>A p.(Cys434Ter). Секвенирование по Сэнгеру и обследование семьи подтвердило компаунд-гетерозиготное положение вариантов. Данный случай демонстрирует атипичное проявление АПС1 в виде диареи с синдромом мальабсорбции и холестатической болезнью печени.

**Ключевые слова:** клинический случай, аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа, АПС 1, диарея с мальабсорбцией, хронический гепатит, холестаз, ген *AIRE*

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



# Atypical manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1\*

S.E. Nagieva<sup>1</sup>, E.Yu. Nuzhnaya<sup>1</sup>, O.P. Ryzhkova<sup>1</sup>, V.V. Zabnenkova<sup>1</sup>, A.A. Orlova<sup>1</sup>,  
O.A. Shchagina<sup>1</sup>, N.N. Taran<sup>2,3</sup>, I.F. Tin<sup>2</sup>, T.V. Strokova<sup>2,3</sup>, N.A. Semenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Center for Medical Genetics, (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

<sup>2</sup> Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety (2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia)

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

**For citation:** Nagieva S.E., Nuzhnaya E.Yu., Ryzhkova O.P., Zabnenkova V.V., Orlova A.A., Shchagina O.A., Taran N.N., Tin I.F., Strokova T.V., Semenova N.A. Atypical manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 180–185. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-180-185

✉ **Corresponding author:**

**Sabina E. Nagieva**

s.e.nagieva@gmail.com

**Sabina E. Nagieva**, M.D., Researcher, Laboratory of genome editing; ORCID: 0000-0002-8837-4722, Scopus Author ID: 57823267500

**Ekaterina Yu. Nuzhnaya**, M.D., Junior Researcher, Research and Counseling Department; ORCID: 0009-0002-3422-956X,

Scopus Author ID: 60041050100

**Oksana P. Ryzhkova**, M.D., Ph.D., Associate Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics 3;

ORCID: 0000-0003-1285-9093, Scopus Author ID: 35389589900

**Victoria V. Zabnenkova**, M.D., Ph.D., Head of the Center for Collective Use "Genome"; ORCID: 0000-0002-0649-5062,

Scopus Author ID: 55344639800

**Anna A. Orlova**, Researcher, Center for Collective Use "Genome"; ORCID: 0000-0002-8831-1844, Scopus Author ID: 55783172500

**Olga A. Shchagina**, M.D., Ph.D., Associate Professor, First Deputy Director; ORCID 0000-0003-4905-1303, Scopus Author ID: 25422833100

**Natalia N. Taran**, M.D., Ph.D., Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy;

ORCID: 0000-0001-9557-387X

**Irina F. Tin**, M.D., Ph.D.; ORCID: 0000-0001-7663-4382

**Tatyana V. Strokova**, M.D., Ph.D., Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric

Gastroenterology, Hepatology and Diet Therapy; ORCID: 0000-0002-0762-0873

**Natalia A. Semenova**, M.D., Ph.D., Associate Professor, Leading Researcher, Research and Counseling Department;

ORCID: 0000-0001-7041-045X, Scopus Author ID: 57196486863

## Summary

\* Illustration 2  
to the article is  
on the colored  
inset of  
the Journal (p. I).

Biallelic pathogenic variants of the *AIRE* gene lead to the development of autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS1; OMIM: 240300). The syndrome most often manifests with chronic candidiasis of the skin and mucous membranes in early childhood. As the disease progresses, hypoparathyroidism and Addison's disease may be observed in the clinical picture. However, the symptoms of the disease are diverse and vary widely even among members of the same family. This article describes a patient – a three-year-old boy with signs of severe diarrhea and symptoms of hepatobiliary tract involvement. Skin and endocrine manifestations were absent at disease onset. Whole exome sequencing (WES) identified two previously described pathogenic variants in the *AIRE* gene: NM\_000383.4: c.769C>T p.(Arg257Ter) and NM\_000383.4: c.1302C>A p.(Cys434Ter). Sanger sequencing and family testing confirmed the compound heterozygous position of these variants. This case demonstrates an atypical manifestation of APS1: diarrhea with malabsorption syndrome and cholestatic liver disease.

**Keywords:** clinical case, autoimmune polyglandular syndrome type 1, APS1, diarrhea with malabsorption, chronic hepatitis, cholestasis, *AIRE* gene

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Аутоиммунный полигланулярный синдром 1 типа (АПС-1; OMIM: 240300) – заболевание с аутосомно-рецессивным и аутосомно-доминантным типом наследования, вызванное патогенными вариантами в гене *AIRE*, которое характеризуется аутоиммунным поражением эндокринных желез вследствие нарушения иммунной регуляции. Основными характерными признаками синдрома являются гипопаратиреоз с гипокальциемией

и гиперфосфатемией, кожно-слизистый кандидоз и болезнь Аддисона [1]. Распространенность заболевания в среднем составляет от 1:90000 до 1:200000, однако, в изолированных популяциях частота намного выше и может достигать 1:6500–1:25000 [2, 3, 4].

На сегодняшний день известно более 100 патогенных вариантов в гене *AIRE* (HGMD 2024.3–18.01.2025). Самым распространенным

считается финский вариант NM\_000383.4: c.769C>T p.(Arg257Ter), встречающийся у населения Финляндии и Восточной Европы [5]. Также, недавно были выявлены варианты нуклеотидной последовательности с доминант-негативным эффектом, приводящие к более мягкой клинической картине [6]. Корреляция между разнообразием вариантов в гене *AIRE* и клиническими проявлениями АПС-1 у пациентов может указывать на важную роль этого гена в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

В основе патогенеза АПС-1 лежит формирование специфических аутоантител анти-ИФН- $\omega$ , анти-ИФН- $\alpha$ -2а и анти-ИЛ-22, которые циркулируют в тканях органов-мишеней и формируют органную недостаточность. Белок *AIRE* является важным компонентом каскада иммунных реакций, ответственных за устранение Т-клеток, которые приобрели рецепторы с высоким сродством к аутоантигенам эндокринных органов. В норме Т-клетки, формирующие подобные рецепторы, подвергаются апоптозу благодаря аутоиммунному регулятору (*AIRE*), который экспрессирует множество антигенов и предотвращает их выход в периферический кровотока из тимуса [6, 7, 8]. Функция гена *AIRE* все же до конца не изучена, однако, есть исследования,

показывающие возможный вклад гена *AIRE* и у пациентов с трисомией 21, для которых характерны аутоиммунные нарушения [9].

Клиническая картина АПС-1 очень вариабельна. Наиболее часто заболевание манифестирует в возрасте 2–5 лет с кандидоза кожи и последующим появлением признаков гипопаратиреоза и надпочечниковой недостаточности. Также характерными клиническими симптомами являются: гипоплазия эмали зубов, алопеция, хроническая диарея/запор, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гепатит, преждевременное истощение яичников, пернициозная (В12- дефицитная) анемия, пигментный ретинит и другие проявления [10]. Неэндокринные нарушения предшествуют эндокринным в 75% случаев, причем кандидоз кожи и слизистых оболочек является первым симптомом примерно в 60% наблюдений. Классически, у пациента с АПС-1 развивается в среднем 4–5 характерных проявления синдрома [11].

В данной статье описывается клинический случай пациента с АПС-1 с частым патогенным вариантом в гене *AIRE*: c.769C>T (p.Arg257Ter) и вариантом c.1302C>A (p.Cys434Ter), но с нетипичной манифестацией заболевания.

## Материалы и методы

От законных представителей пациента получено информированное согласие перед консультацией и проведением генетического тестирования.

ДНК пациента и родителей была выделена из периферической крови с использованием набора реагентов QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) в соответствии с протоколом производителя. Анализ ДНК пациента проводился методом парноконцевого чтения (2 × 75 пн) на секвенаторе IlluminaNextSeq 500 (Illumina, San Diego, California, U.S.). Для пробоподготовки была использована методика селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям около 20000 генов (наборы IlluminaTruSeq® ExomeKit и IDT xGen® Exome Research Panel v.1). Для обозначения выявленных вариантов использовалась номенклатура HGVS (<http://varnomen.hgvs.org/recommendations/>

DNA). Данные секвенирования были обработаны с использованием стандартного автоматизированного алгоритма, предложенного Illumina для анализа данных (<https://basespace.illumina.com>). Для оценки популяционных частот выявленных вариантов были использованы данные проектов «1000 геномов», ESP6500, gnomAD (версия 3.1.2). Секвенированные фрагменты визуализированы с помощью программы Integrative Genomics Viewer (IGV) (© 2013–2018 Broad Institute, and the Regents of the University of California, USA).

Верификация данных экзомного секвенирования была проведена методом автоматического секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 xl. Референсная последовательность гена *AIRE*, использованная в работе, доступна в базе данных RefSeq: NM\_000383.4.

## Клиническое наблюдение

Из отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии «ФИЦ питания и биотехнологии» в медико-генетическую консультацию ФГБНУ «МГНЦ» направлен мальчик М в возрасте 3 года 11 месяцев с жалобами на выраженный метеоризм, обильный жирный стул, на изменения в биохимическом анализе крови в виде синдромов цитолиза и холестаза.

Из анамнеза известно, что ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне многоводия, гестационного сахарного диабета с 30 недели, субклинического гипотиреоза, приема левотироксина и диетотерии. Роды в срок, оперативные (крупный плод, длительный безводный промежуток до 12 часов в связи с дородовым излитием околоплодных

вод, слабость родовой деятельности, тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода), оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 4300 г (+1,93 SDS), длина 57 см (+3,64 SDS), окружность головы 38 см (+2,79 SDS). В раннем неонатальном периоде отмечалась физиологическая желтуха (общий билирубин 195 мкм/л). С целью профилактики геморрагической болезни однократно введен викасол. Формула развития: держит голову с 2 месяцев, сидит с 6 месяцев, ползает с 11 месяцев, ходит самостоятельно с 1 года 3 месяцев, фразовая речь – с 2,5 лет.

Из семейного анамнеза: единственный случай в семье. Мать, 38 лет страдает хроническим тонзиллитом, папиллярной цистаденомой (резекция

Рисунок 1.

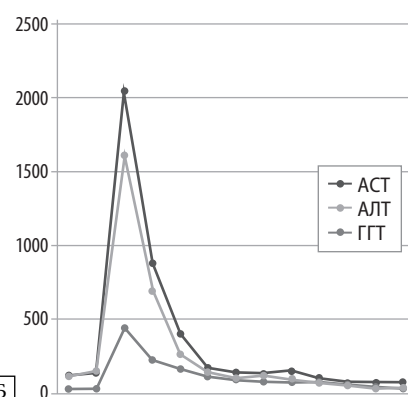
А. Максимальные отклонения биохимических показателей пациента.  
Б. График динамики некоторых биохимических показателей пациента (Ед/л).

Примечания:

АЛТ – аланинаминотрансфераза,  
АСТ – аспаратаминотрансфераза,  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза,  
ТТГ – тиреотропный гормон,  
Т4 – тироксин свободный

	Максимальные показатели	Референсные значения
АСТ Ед/л	2045	8–48
АЛТ Ед/л	1609	7–45
ГГТ Ед/л	443	11–50
об. билирубин, мкм/л	58.3	8.5–20.5
пр. билирубин, мкм/л	48.1	< 5
глюкоза, Мм/л	1.6	3.9–5.7
холестерин, Мм/л	1.0	2.9–5.2
лактат, Мм/л	4.28	0.9–1.7
кортизол, нм/л	397	69–690
ТТГ, мкМЕ/мл	3.05	0.4–4.0
Т4, пМ/л	18.5	11.5–22.7
кальций, Мм/л	2.46	2.2–2.75
калий, Мм/л	4.48	3.4–5.3
натрий, Мм/л	139.08	135–145

Динамика биохимических показателей, Ед/л



левого яичника и маточной трубы в анамнезе). Отец 49 лет, хронические заболевания отрицает, у специалистов не наблюдается. Брак родителей не близкородственный.

**Анамнез заболевания:** с рождения находился на грудном вскармливании, прикорм введен в 6 месяцев. С рождения наблюдался неврологом в связи с макроцефалией, вентрикуломегалией боковых желудочков 1 степени. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ 5–6 раз в год, вирус-Эпштейн-Барр ассоциированная инфекция в 2 года, двусторонняя прикорневая пневмония в 2 года, острый бронхит, энтеровирусная инфекция – в 2 года 10 мес. После перенесенной энтеровирусной инфекции родители отметили увеличение объема живота, метеоризм и обильный жидкий стул с жирным блеском. По результатам лабораторно-инструментальных методов обследования впервые были выявлены УЗИ признаки гепатоспленомегалии, цитолиза (АЛТ 120,7–153 Ед/л; АСТ 121–136,1 Ед/л; норма до 40 Ед/л), холестаза (ГГТ 33 Ед/л ( $N < 18$ ), в связи с чем получал урсодезоксихолевую кислоту (175 мг/сут – 10 мг/кг/сут) – без значимого эффекта. В возрасте 2 лет 11 месяцев после перенесенной острой респираторной инфекции отмечалось ухудшение общего самочувствия, потемнение мочи. При повторном обследовании отмечалось значимое повышение трансаминаз (АЛТ 1609 Ед/л; АСТ 2045 Ед/л), признаки холестаза (ГГТ 443 Ед/л), а также появились признаки гипогликемии (2,2 ммоль/л) и гипохолестеринемии (2 ммоль/л). На фоне увеличения дозы урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) до 400 мг/сут (21 мг/кг/сут) наблюдалось положительная динамика в виде снижения уровня трансаминаз через 2 месяца до уровня 3–3,5 норм от верхней границы референсных значений. Доза УДХК была снижена до 300 мг/сут (15 мг/кг/сут). На рис. 1А отражены максимальные отклонения биохимических показателей пробанда во время дебюта заболевания, на рис. 1Б – пик повышения трансаминаз и ГГТ, что отражает тяжесть течения холестатического гепатита в начале заболевания.

В возрасте 3 лет и 5 месяцев обследован в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». На момент поступления сохранялись жалобы на выраженный метеоризм, жирный стул. При осмотре отмечалась макроцефалия: окружность головы 56 см (+4,3, SDS), значительное увеличение живота в объеме,

признаки метеоризма, пальпаторно увеличение печени +1,0 см, на вдохе до +2,0 см. Стул 1–2 раза в сутки, полуоформленный, серо-коричневого цвета. Психомоторное развитие по возрасту. По результатам проведенного углубленного обследования сохранялись признаки умеренного цитолиза, холестаза, гипохолестеринемии, гипогликемии, коагулопатии, лактат ацидоза, дефицита жирорастворимых витаминов. По данным инструментального исследования отмечены признаки гепатоспленомегалии, фиброза печени по METAVIR F1. По данным гормонального статуса, а также инструментального обследования патологии щитовидной, паращитовидной желез, надпочечниковой недостаточности выявлено не было. Также в ходе обследования были исключены хронические вирусные и аутоиммунные гепатиты, паразитарные заболевания, иерсиниоз, лейшманиоз (висцеральная форма), целиакия, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, дефицит  $\alpha 1$ -антитрипсина, лизосомные болезни накопления, нарушения митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот, аминокислородной и органические ацидурии, пероксисомные болезни (синдром Целлевегера, X-АЛД). Следует отметить, что во время стационарного лечения на фоне повышения температуры тела до фебрильных цифр появилась пятнисто-папулезная сыпь после чего, усугубились признаки синдрома мальабсорбции – появилась диарея смешанного типа (экссудативная, осмотическая) объемом до 3–4 л за сутки. Лабораторно отмечалось нарастание трансаминаз до 10–12 норм, гипокалиемия, гипогликемия, гипоальбуминемия с гипергаммаглобулинемией.

Подробнее результаты обследования отражены в табл. 1.

При осмотре пациента обращают внимание особенности фенотипа: макроцефалия, густые волосы, увеличенный размер живота (рис. 2А).

При исследовании спектра трансферринов плазмы крови методом изоэлектрофокусирования с последующей иммунодетекцией был выявлен аномальный спектр трансферринов, что в сочетании с клиническими признаками (гипогликемия, лактат-ацидоз, гепатоспленомегалия) потребовало исключения нарушения гликозилирования первого типа (CDG I). Была проведена

Таблица 1.	Результаты лабораторных исследований
Примечания:	АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ- аспартатаминотрансфераза, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, ПТВ – протромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс, РИ – референсный интервал, ТГ – триглицериды, ТТГ – тиреотропный гормон.  Жирным шрифтом выделены отклонения от референсных значений

Биохимические показатели		
Показатель	Значение	РИ
АЛТ, Ед/л	<b>125</b>	4–40
АСТ, Ед/л	<b>148,8</b>	15–60
ГГТ, Ед/л	<b>83,8</b>	10–60
глюкоза, мм/л	<b>1,61</b>	3,9–5,8
альбумин, г/л	<b>30,4</b>	35–52
глобулин,%	<b>40,1</b>	23–35
холестерин общий, мм/л	<b>1,0</b>	2,9–5,2
ЛПВП, мм/л	<b>0,75</b>	1,09–2,28
ЛПНП, мм/л	<b>1,19</b>	1,5–4,0
ТГ, мм/л	<b>0,73</b>	0,1–1,7
фосфор, мм/л	<b>1,86</b>	1–1,8
калий, мм/л	2,55 (на фоне диареи)	3,4–5,3
кальций общий, мм/л	2,46	2,2–2,75
Гормональный профиль		
кортизол, нмоль/л	397	690–690
Т4 св., пМ/л	<b>18,6</b>	10,3–16,3
ТТГ, мкМЕ/мл	1,08	0,4–4,0
Паратгормон, пг/мл	9,86	10–65
Коагулограмма		
ПТИ,%	<b>42</b>	70–130
МНО	<b>2,07</b>	0,88–1,1
ПТВ, сек	<b>22,9</b>	9,4–12,5
АЧТВ, сек	<b>42,9</b>	25–35
Витаминный статус		
25 – ОН вит D, нг/мл	<b>26,28</b>	30–100
токоферол, Мг/дл	<b>0,4</b>	0,8–1,5

таргетная диагностика на поиск частых мутаций в гене *PMM2* (нарушения гликозилирования тип 1a, болезнь Жакена), патологических вариантов выявлено не было.

В ходе полноэкзомного секвенирования у пациента выявлены два патогенных варианта в гене *AIRE*. Выявленные варианты – NM\_000383.4(*AIRE*): c.769C>T (p.Arg257Ter) и NM\_000383.4(*AIRE*): c.1302C>A (p.Cys434Ter), приводят к преждевременной терминации трансляции. Оба варианта ранее неоднократно описаны в литературе как

патогенные у пациентов с АПС-1. [5, 12] Методом секвенирования по Сенгеру данные варианты были обнаружены в гетерозиготном состоянии у родителей, что подтверждает их компаунд-гетерозиготное положение у пробанда и указывает на аутосомно-рецессивный механизм наследования заболевания (рис. 2B).

На основании молекулярно-генетического исследования и данных клинической картины был установлен диагноз АПС-1, вызванный биаллельными мутациями в гене *AIRE*

Обсуждение

В настоящем описании клинического случая продемонстрировано атипичное проявление АПС-1. Особый интерес вызывают дебютирующие симптомы энтерита и холестатического гепатита высокой степени активности. При этом, у пациента отсутствовали признаки поражения эндокринных органов-мишеней, отсутствовали проявления кандидоза, алопеции и иных поражений кожи. Лабораторные маркеры аутоиммунных процессов были отрицательными.

По данным Орловой Е.М. (2017 г) [10] у 67% детей первым проявлением АПС-1 был неэндокринный компонент, у семи из них – синдром мальабсорбции, у троих – аутоиммунный гепатит.

Патогенный вариант c.769C>T (p.Arg257Ter), обнаруженный у пробанда, является самым частым патогенным вариантом, встречающимся в компаунд-гетерозиготе у пациентов с АПС-1. При этом основными проявлениями у таких людей были кандидоз кожи и слизистых оболочек, поражения эндокринных органов и, в некоторых случаях, алопеция [5]. В литературе также был описан случай пациента с генотипом p.Arg257Ter и p.Ala58Val с кандидозом и хронической диареей [12].

Наше наблюдение подтверждает, что АПС-1 характеризуется значительной клинической гетерогенностью, даже для пациентов с одинаковыми патогенными вариантами в гене *AIRE*. Это явление

свидетельствует о сложном взаимодействии генетических, иммунологических и внешних факторов, влияющих на выраженность и характер симптоматики. У пациентов с идентичными генетическими вариантами могут наблюдаться различные комбинации эндокринных и неэндокринных нарушений. Например, у одного пациента могут проявляться признаки выраженной недостаточности надпочечников и алопеция, в то время как у другого могут преобладать заболевания

щитовидной и паращитовидной желез или кандидоз. Также многочисленные наблюдения, в том числе наш показывают, что заболевание может дебютировать с нетипичных клинических проявлений, что затрудняет диагностику. Применение полноэкзомного секвенирования позволяет одновременно анализировать множество генов тем самым проводить дифференциальную диагностику в клинически трудных случаях, сокращая сроки постановки диагноза.

## Заключение

В настоящем описании мы демонстрируем атипичное начало проявлений аутоиммунного полигландулярного синдрома тип 1 и отсутствие больших критериев синдрома (кандидоз, надпочечниковая недостаточность и гипопаратиреоз). Наше наблюдение подтверждает, что первыми симптомами заболевания могут быть малые критерии, что затрудняет диагностику.

Применение полноэкзомного секвенирования позволяет не только своевременно установить диагноз, но и провести медико-генетическое

консультирование с возможностью принятия родителями информированного решения о проведении дородовой диагностики при последующих беременностях. Также своевременная диагностика помогает подобрать оптимальные методы лечения, направленные на индивидуальные потребности пациента. Это способствует более эффективному контролю симптомов, снижению риска прогрессирования заболевания и связанных осложнений, а также значительному улучшению качества жизни.

## Благодарности

Высокопроизводительное секвенирование ДНК выполнено на оборудовании Центра коллективного пользования (ЦКП) «Геном» ФГБНУ «МГНЦ».

## Литература | References

1. Cranston T., Boon H., Olesen M.K. et al. Spectrum of germline AIRE mutations causing APS-1 and familial hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2022 May 24;187(1):111–122. doi: 10.1530/EJE-21–0730.
2. Zlotogora J., Shapiro M.S. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J Med Genet.* 1992 Nov;29(11):824–6. doi: 10.1136/jmg.29.11.824.
3. Rosatelli M.C., Meloni A., Meloni A. et al. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum Genet.* 1998 Oct;103(4):428–34. doi: 10.1007/s004390050846.
4. Guo C.J., Leung P.S.C., Zhang W., Ma X., Gershwin M.E. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev.* 2018 Jan;17(1):78–85. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.012.
5. Orlova E.M., Sozaeva L.S., Kareva M.A. et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3546–3556. doi: 10.1210/jc.2017–00139.
6. Anderson M.S., Su M.A. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2016 Apr;16(4):247–58. doi: 10.1038/nri.2016.9.
7. Anderson M.S., Venanzi E.S., Klein L. et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science.* 2002 Nov 15;298(5597):1395–401. doi: 10.1126/science.1075958.
8. Björklund G., Pivin M., Hangan T., Yurkovskaya O., Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022 Aug;21(8):103135. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103135.
9. Giménez-Barcons M., Casteràs A., Armengol Mdel P. et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol.* 2014 Oct 15;193(8):3872–9. doi: 10.4049/jimmunol.1400223.
10. Orlova E.M. [Genetic bases and clinical variants of autoimmune polyglandular syndrome type 1]. Diss... med. science. Moscow: Endocrine Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, 2005. 23 p. (in Russ.)  
Орлова Е.М. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М.: Эндокрин. науч. центр РАМН, 2005. 23 с.
11. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2843–50. doi: 10.1210/jc.2005–2611.
12. Troshina VV, Romanova NYu, Sozaeva LS, Troshina EA. Case from practice: history of diagnosis and clinical features of type autoimmune polyglandular syndrome 1. *Problems of Endocrinology.* 2019;65(6): 362–366. (in Russ.) doi: 10.14341/probl10295.  
Трошина В.В., Романова Н.Ю., Созаева Л.С., Трошина Е.А. Случай из практики: история диагностики и особенности течения аутоиммунного полигландулярного синдрома 1 типа. Проблемы эндокринологии. 2019;65(6): 362–366. doi: 10.14341/probl10295.

## К статье

Атипичная манифестация аутоиммунного полигланулярного синдрома 1 типа (стр. 180–185)

## To article

Atypical manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type 1 (p. 180–185)

Рисунок 2:

А: внешний вид мальчика на момент  
медико-генетической консультации  
В: родословная, результаты секвенирова-  
ния по Сэнгеру

