

Выводы

1. Дислипидемия при АГ, СД2 и МС характеризуется интенсификацией липолиза в результате увеличения фонового и постгепаринового уровня активности ЛПГЛ и ВЛПЛ сыворотки крови.

2. Гепарин и инсулин *in vitro* не влияют на общую липолитическую активность сыворотки крови.

3. Одним из факторов усиления липолиза при патологических состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью (АГ, СД2, МС), могут являться избыточная секреция внутриклеточного резервного гепарина в кровотоки и общее истощение системы этого гликозаминогликана.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. № 1429025, СССР. Способ определения гепарина в крови / Габитов С. З., Салихов И. Г., Лушникова Л. А. и др. — ВНИИПИ Гос. Комитета СССР по делам изобретений и открытий.
2. Ахметов А. С. // Пробл. эндокринол. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 31—37.
3. Бойцов С. А., Голощапов А. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 47—51.
4. Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринол. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 29—34.

5. Бычков С. М. // Вопр. мед. химии. — 1981. — Т. 27, № 6. — С. 726—735.
6. Лоборджинидзе Л. М., Грацианский Н. А. // Пробл. эндокринол. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 35—40.
7. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липопротеидов и его нарушения. — СПб., 1999.
8. Коваленко А. Н. // Доктор. — 2002. — № 6. — С. 48—51.
9. Коваленко И. Г., Берштейн Л. М. // Вопр. мед. химии. — 1996. — Т. 42, № 1. — С. 3—9.
10. Колб В. Г., Камышинов В. С. Справочник по клинической химии. — Минск, 1982.
11. Кудряшов Б. А., Балаболкин М. И., Ульянов А. М. и др. // Вопр. мед. химии. — 1990. — Т. 36, № 3. — С. 79—81.
12. Кузин А. И., Черединова М. А., Васильева А. А., Камерер О. В. // Артериальная гипертензия. — 2003. — Т. 9, № 2. — С. 67—70.
13. Кучеренко Н. Е., Васильев А. Н. Липиды. — Киев, 1985.
14. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — С. 232.
15. Соколов Е. И., Перова Н. С. // Кардиология. — 2003. — № 5. — С. 16—20.
16. Ульянов А. М., Тарасов Ю. А. // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 149—154.
17. Deckelbaum R. L., Ramakrishnan R., Eisenberg S. // Biochemistry. — 1992. — Vol. 31. — P. 8544—8551.
18. De Swart C. A., Nijmeyer B., Andersson L. O. et al. // Blood. — 1984. — Vol. 63, N 4. — P. 836—842.
19. Gaddi A., Galetti C. // J. Int. Med. Res. — 1996. — Vol. 24, N 5. — P. 389—406.
20. Sendak R. A., Berryman D. E., Gellman G. et al. // J. Lipid Res. — 2000. — Vol. 41. — P. 260—268.

Поступила 03.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 616.441-008.64+616.5-002.828+616.45-008.64]-008.6-07:577.21

Е. М. Орлова¹, А. М. Букина², Е. Ю. Захарова², Э. С. Кузнецова¹, В. А. Петеркова¹

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА I-ГО ТИПА. РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

¹Институт детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН, ²Медико-генетический центр РАМН, Москва

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I) — редкое моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген, ответственный за развитие этого заболевания, назван геном AIRE и кодирует белок аутоиммунный регулятор, функция которого неизвестна. Заболевание чаще всего проявляется в детском возрасте. Типичными клиническими проявлениями являются хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность. Наличие 2 этих признаков является основанием для постановки клинического диагноза. Однако клинические проявления этого заболевания весьма полиморфны. Мы наблюдали 39 пациентов с установленным диагнозом АПС-I. С высокой частотой выявлена мутация R257X в гене AIRE. В 26% случаев клиническая картина является нетипичной, несмотря на наличие идентичной мутации R257X. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет диагностировать нетипичные случаи АПС-I.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа, гипопаратиреоз, надпочечниковая недостаточность, кандидоз.

Autoimmune polyglandular syndrome type I (APS-I) is a rare monogenous disease with autosomal-recessive inheritance. The gene responsible for the development of this disease is designated as the gene AIRE and encodes for the protein autoimmune regulator whose function is unknown. The disease more frequently manifests itself in childhood. Its typical manifestations are chronic cutaneous and mucous candidiasis, hypoparathyroidism, and chronic adrenal insufficiency. The presence of 2 of these signs gives ground to establish its clinical diagnosis. However, the clinical manifestations of this disease are highly polymorphic. Thirty-nine patients with the established diagnosis of APS-I were followed up. There was a high frequency of R257X mutation in the gene AIRE. Its clinical picture is atypical in 26% of cases despite the presence of the identical R257X mutation. The molecular genetic diagnosis permits diagnosis of untypical cases of APS-I.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome of type I, hypoparathyroidism, adrenal insufficiency, candidiasis.

Аутоиммунный полигландулярный синдром I-го типа (АПС-I, кандидополлиэндокринный синдром, OMIM *240300) — уникальное заболевание аутоиммунной природы, в основе которого лежит нарушение структуры одного гена [1, 7].

Традиционно этот синдром характеризуется сочетанием гипопаратиреоза, кожно-слизистого кандидоза и первичной надпочечниковой недостаточности. Однако клиническая картина заболевания значительно разнообразнее и включает в себя ау-

тоиммунное поражение ряда эндокринных и неэндокринных органов [3].

Это редкое аутосомно-рецессивное заболевание с относительно высокой частотой встречается в популяции иранских евреев (1:6000—9000), в финской популяции (1:25 000) и среди жителей Сардинии на севере Италии (1:14 000). Открытие в 1997 г. гена, ответственного за развитие АПС-1, является новой вехой в истории эндокринологии и иммунологии. Впервые была установлена моногенная природа аутоиммунного заболевания. Этот ген назван геном аутоиммунного регулятора (AIRE). Он локализован на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3), состоит из 14 экзонов и преимущественно экспрессируется в тимусе. Локализация белка AIRE в клеточном ядре, наличие специфических ДНК-связывающих мотивов в его структуре указывают на то, что он относится к классу регуляторных белков, но пока не известно, в регуляции экспрессии какого гена (ов) он принимает участие [2, 6].

На сегодняшний день описано более 50 мутаций в гене AIRE, самыми распространенными являются R257X, 109del13, R139X. Эти мутации затрагивают области гена, ответственные за формирование ДНК-связывающих доменов [8].

Диагностика АПС-1 с использованием современных молекулярно-генетических методов значительно расширяет представления о клиническом разнообразии этого заболевания.

Материалы и методы

Условием для постановки клинического диагноза АПС-1 являлось наличие 2 из 3 основных признаков: гипопаратиреоза, хронического кожно-слизистого кандидоза (ХКСК), хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН). Если в семье пациента имелся больной АПС-1 первой степени родства, диагноз ставили при наличии одного из вышеуказанных признаков. В наше исследование мы также включили пациентов с изолированными ХКСК, гипопаратиреозом и первичной ХНН неустановленной этиологии.

Всем пациентам с целью активного выявления возможных признаков АПС-1 проводили стандартное обследование, включающее в себя анализ родословной, клинический осмотр, клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (калий, натрий, кальций общий и ионизированный, фосфор, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий белок, креатинин, мочевины), УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, гормональное обследование (определение уровня свТ₄, ТТГ, кортизола, АКТГ, активности ренина плазмы, содержания паратгормона). Для исключения наличия субклинической надпочечниковой недостаточности проводили стимуляционную пробу с АКТГ (синактен-депо). Для уточнения причины отставания в росте определяли костный возраст по методу Greulich-Pyle, уровень инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) или СТГ на фоне стимуляционной пробы с клофелином. С целью выявления гипогонадизма определяли уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола или тестостерона. При наличии специальных показаний проводили дополни-

тельное обследование и лечение с привлечением других специалистов (гематологов, гепатологов, гастроэнтерологов, ортопедов, офтальмологов, иммунологов, дерматологов, невропатологов).

В Институте детской эндокринологии ГУ ЭНЦ РАМН с 2000 по 2004 г. диагноз АПС-1 был окончательно поставлен 39 пациентам (26 девочкам и 13 мальчикам). Возраст пациентов на момент постановки диагноза варьировал от 2 до 16 лет.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводили молекулярно-генетический анализ гена AIRE путем исследования ядерной ДНК из лимфоцитов стандартными методами рестрикционного анализа, SSCP и прямого секвенирования (молекулярно-генетические исследования осуществляли в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического центра РАМН).

Результаты

Среди 39 пациентов, которым был окончательно поставлен диагноз АПС-1, только у 29 (74%) клинические проявления соответствовали общепринятым клиническим критериям, т. е. в клинической картине присутствовало 2 типичных признака, достаточных для клинической диагностики. В 72% случаев выявлен гипопаратиреоз, что у наблюдаемых нами пациентов оказалось самым частым проявлением, в 71% — ХКСК. При этом проявления кандидоза были весьма разнообразными по своему течению и степени поражения. У одних пациентов кандидоз имел тяжелое рецидивирующее течение, требующее постоянной системной противогрибковой терапии, у других — проявлялся только в виде онихомикоза и требовал исключительно местного лечения. Третьим по частоте проявлений признаком в нашем исследовании явилась первичная ХНН. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 10 (26%) пациентов на момент постановки диагноза клиническая картина была нетипичной,

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с АПС-1

Признак	Число больных	
	абс.	%
ХКСК	27	71
Гипопаратиреоз	28	72
ХНН	22	56
Гипотиреоз	9	24
Сахарный диабет	5	13
Гипогонадотропный гипогонадизм	2	6
Мальабсорбция	7	18,4
Аутоиммунный гепатит	14	37
В ₁₂ -дефицитная анемия	4	10
Алопеция	8	21
Седые волосы	3	8
Витилиго	5	13
Птоз	2	6
Метафизарная дисплазия	3	8
Пигментная ретинопатия	3	8
Сухой кератит	3	8
Фиброма уха	1	3

Таблица 2

Нетипичная клиническая картина у больных АПС-1

Пациент	Возраст, годы	Основной признак	Дополнительные признаки	Мутации в гене AIRE
Е. С.	15	Гипопаратиреоз	Нет	R257X/R257X
А. М.	4	ХНН	Аутоиммунный гепатит	R257X/R257X
Е. П.	11	ХКСК	Алопеция, отставание в росте	R257X/R257X
Х. В.	15	Гипопаратиреоз	Мальабсорбция, аутоиммунный гепатит, метафизарная дисплазия коленных суставов, фиброма уха, отставание в росте и костном возрасте	R257X/?
Х. А.	15	Гипопаратиреоз	Седые волосы	R257X/?
Л. А.	4	ХКСК	Аутоиммунный гепатит	R257X/R257X
Е. Д.	10	Гипопаратиреоз	Пигментная дегенерация сетчатки	R257X/R257X
А. Э.	15	Гипопаратиреоз	Птоз, витилиго, пигментная дегенерация сетчатки, миопатия, сахарный диабет 1-го типа, гипергонадотропный гипогонадизм	R257X/R257X
З. Е.	2	ХКСК	Аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1-го типа	R257X/R257X
К. Е.	9	ХКСК	Алопеция, метафизарная дисплазия, мальабсорбция, резкое отставание в росте	R257X/R257X

учитывая описанные выше стандартные клинические критерии. Диагноз был поставлен на основании молекулярно-генетического исследования. У всех 10 пациентов присутствовал 1 из 3 основных признаков заболевания. В 5 случаях этот признак был представлен гипопаратиреозом, в 4 — ХКСК, у 1 пациента этой группы имелась только ХНН. В то же время у 9 пациентов наблюдалось сочетание с другими нарушениями аутоиммунной природы: алопецией, аутоиммунным гепатитом, витилиго, сахарным диабетом 1-го типа, мальабсорбцией, которые часто наблюдаются у пациентов с АПС-1.

Вместе с тем наблюдались и нетипичные для АПС-1 явления. У 3 обследованных были выявлены признаки метафизарной дисплазии, приведшей к инвалидизации у 1 из них, у 3 пациентов — пигментная дегенерация сетчатки, которая привела к слепоте у 2 из них. У 1 пациентки с изолированным гипопаратиреозом наблюдалось сочетание миопатии, птоза, распространенного витилиго и пигментной дегенерации сетчатки. При обследовании также установлены нарушение толерантности к углеводам и гипергонадотропный гипогонадизм.

У этих 10 пациентов с нетипичными клиническими проявлениями при молекулярно-генетическом исследовании выявлен дефект гена AIRE. У 8 пациентов диагноз не вызывает сомнения, так как у них была обнаружена типичная мутация R257X гена AIRE, приводящая к образованию стоп-кодона, в гомозиготном состоянии. У 2 сибсов эта мутация выявлена в гетерозиготном состоянии, однако молекулярно-генетический анализ методом прямого секвенирования еще не завершен. Учитывая клиническую картину и семейную форму заболевания, это исследование с высокой вероятностью обнаружит 2-ю мутацию у этих пациентов.

Клиническая характеристика и результаты молекулярно-генетического исследования у пациентов с нетипичными проявлениями АПС-1 представлены в табл. 2.

Обсуждение

На сегодняшний день существуют принятые во всем мире клинические критерии диагноза АПС-1: кандидоз, гипопаратиреоз и ХНН. Наличие 2 из 3

основных признаков является основанием для постановки диагноза. Однако клинические фенотипы при АПС-1 довольно гетерогенны и не исчерпываются только этими симптомами. У пациентов с АПС-1 встречается аутоиммунное поражение практически любой системы органов и тканей (см. табл. 1). Более того, комбинации симптомов, сроки их проявления и степень выраженности значительно варьируют.

В результате молекулярно-генетического анализа гена AIRE было выявлено, что у 67% обследованных имеется мутация R257X. На этом основании мы полагаем, что эта мутация часто встречается у российских пациентов. По данным литературы, мутация R257X является наиболее частой также в финской популяции [2].

Интересно, что при одинаковом характере проявления гена клиническая картина заболевания весьма полиморфна. Вероятно, это связано с функцией белка аутоиммунного регулятора, которая на сегодняшний день остается неясной.

Некоторые из признаков уже были описаны в литературе ранее как проявления АПС-1: аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1-го типа, мальабсорбция, алопеция, витилиго. Первыми проявлениями АПС-1 могут быть не только основные типичные клинические признаки (кандидоз, гипопаратиреоз, ХНН), но и более редкие. У 2 наблюдаемых нами пациентов заболевание манифестировало с явлений аутоиммунного гепатита, который протекал в тяжелой форме и не сопровождался на первых порах эндокринными нарушениями. Таким образом, пациенты с аутоиммунным гепатитом, который является достаточно редкой патологией, нуждаются в специфическом обследовании с учетом вероятности наличия патологии гена аутоиммунного регулятора и развития других проявлений АПС-1.

ХКСК, выявленный у 71% наблюдаемых нами пациентов, часто является единственным проявлением заболевания на протяжении многих лет. В таких случаях дети находятся под наблюдением врача-дерматолога или иммунолога и не попадают в поле зрения эндокринолога. Однако, с нашей точки зрения, наличие хронического кандидоза является поводом для более тщательного обследования,

включающего в себя и молекулярно-генетический анализ гена AIRE, с целью ранней диагностики и предотвращения развития других симптомов, в том числе надпочечниковой недостаточности, острая манифестация которой может стать для ребенка летальной.

В 3 случаях были выявлены признаки метафизарной дисплазии, которая, по данным литературы, не является характерным проявлением АПС-1. У 1 пациента выраженная метафизарная дисплазия определяла тяжесть состояния и привела к его инвалидизации. Роль белка аутоиммунного регулятора в формировании метафизарной дисплазии неясна, однако за последние годы было опубликовано несколько случаев сочетания АПС-1 с проявлениями метафизарной дисплазии [5].

У 3 пациентов была выявлена пигментная дегенерация сетчатки, что также, по данным литературы, нехарактерно для данного заболевания. У 2 пациентов дегенерация сетчатки привела к слепоте. В литературе мы не встретили описания пациентов с АПС-1 в сочетании с пигментной дегенерацией сетчатки, однако описаны ее формы, обусловленные аутоиммунным поражением сетчатки. Патогенез пигментной ретинопатии при АПС-1 требует дальнейшего изучения, однако можно предположить, что он также имеет аутоиммунную природу.

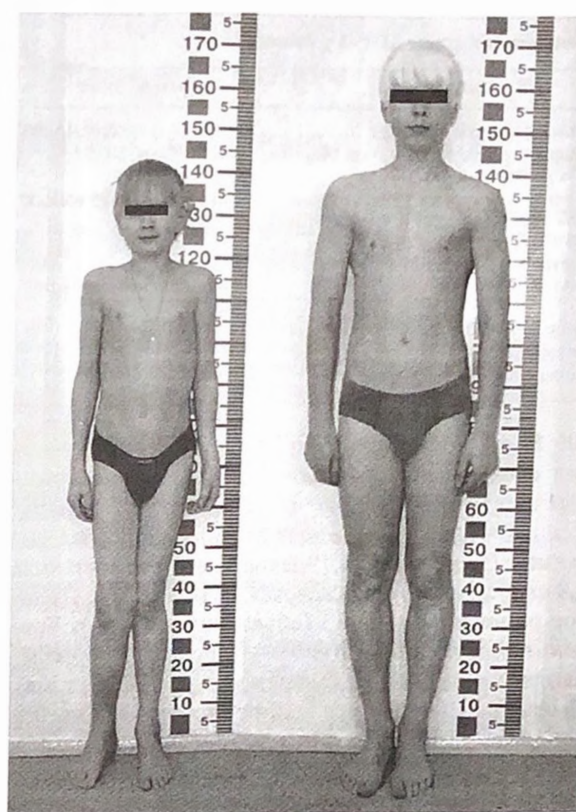
У 1 пациентки, которую длительно наблюдали с диагнозом изолированного гипопаратиреоза, были выявлены признаки миопатии в сочетании с птозом, пигментная дегенерация сетчатки, распространенное витилиго. Такое сочетание симптомов характерно для синдрома Кернса—Сейра [4]. В результате исследования митохондриальной ДНК патологии не выявлено. Анализ гена AIRE установил наличие мутации R257X в гомозиготном состоянии, характерной для АПС-1. При дальнейшем контрольном обследовании у пациентки были выявлены субклинический гипокортицизм, нарушение толерантности к углеводам, гипергонадотропный гипогонадизм. Описания сочетания АПС-1 с миопатией в литературе мы не встретили.

Таким образом, у 26% наблюдаемых нами пациентов клиническая картина заболевания не соответствовала существующим клиническим критериям. При этом данные молекулярно-генетического исследования гена, ответственного за развитие АПС-1, позволяют с уверенностью поставить этот диагноз.

Приводим подробное описание семейного случая заболевания с нетипичными клиническими проявлениями.

Два брата рождены от одного неродственного брака. При анализе родословной никаких наследственных особенностей не выявлено.

Старший брат В., 17 лет, родился от 1-й беременности, своевременных самостоятельных родов. Масса тела при рождении составила 3750 г, рост — 51 см. Раннее психомоторное и физическое развитие соответствовало возрастным нормативам. С 3,5 лет периодически стали возникать тонические судороги, боли в животе, пенообразный жидкий стул. Находился под наблюдением педиатра с диагнозом "целиакия", получал безглютеновую диету без положительного эффекта. С 5 лет отме-



Два брата с диагнозом АПС-1

Слева — сибс В., 17 лет, справа — сибс А., 15 лет.

чалось замедление темпов роста. В 9 лет ребенок был впервые обследован в детском отделении ЭНЦ РАМН. При обследовании диагностирован гипопаратиреоз на основании низкого уровня кальция, высокого уровня фосфора в крови, низкого уровня паратгормона (0,13 пг/мл при норме 8—76 пг/мл). Диагноз "целиакия" был исключен на основании отрицательного результата исследования антител к глиадину. SDS роста = -2,3, костный возраст соответствует 7,5 годам. Обнаружена фиброма левой ушной раковины. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (базального и в пробе с АКТГ) в пределах нормы. Отмечалось транзиторное повышение уровня АЛТ до 66 Ед/л, АСТ до 63 Ед/л при отсутствии других клинических и лабораторных проявлений нарушения функции печени. Было назначено лечение: альфа-кальцидол по 2,5 мкг в сутки, препараты кальция. На фоне терапии нормализовался уровень кальция, состояние улучшилось, судороги не повторялись, отмечалась нормализация стула. В 11 лет повторно проходил обследование в детском отделении ЭНЦ РАМН. При обследовании SDS роста = -3,1, костный возраст соответствует 7,5 годам (не изменился по сравнению с предыдущим обследованием). Поддерживалась нормокальциемия на фоне терапии препаратами витамина D и кальция. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (в пробе с АКТГ) сохранялся в пределах нормы. Отмечены повышение содержания АЛТ до 177 Ед/л, АСТ до

Таблица 3

Клиническая картина АПС-1 у сиблингов

Сиблис В, 17 лет	Сиблис А., 15 лет
Гипопаратиреоз с 3,5 лет	Гипопаратиреоз с 15 лет
Задержка роста с 5 лет (рост 142,5 см, SDS роста = -4,79)	Рост 168 см, SDS роста 0,4
Повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) с 9 лет (аутоиммунный гепатит?)	Витилиго, седые волосы
Нарушение стула по типу диареи до 7 лет (мальабсорбция?)	Удвоение левой почки, гидрокаликоз левой почки
Фиброма левой ушной раковины	—
Метафизарная дисплазия с 17 лет	—
Желчно-каменная болезнь	—

106 Ед/л, нормобилирубинемия. Пациент проходил обследование каждый год. Других эндокринных нарушений, проявлений кандидоза не обнаружено. В 17 лет при очередном плановом обследовании SDS роста = -4,79, скорость роста составила 1,8 см в год, костный возраст — 13,5 годам. Половое развитие: Таннер 3 (объем яичек 10 мл). Уровень соматомедина С (ИФР-1) в пределах нормальных значений (106,8 нг/мл при норме 37—539 нг/мл). Выявлены изменения в костях: расширение зон энхондрального окостенения в эпифизах лучевых и локтевых костей. Отмечены деформация коленных суставов, боли в ногах. Уровень АЛТ составил 73 Ед/л, АСТ — 90 Ед/л, при УЗИ обнаружены диффузные изменения паренхимы печени, желчно-каменная болезнь, СОЭ 27 мм/ч, уровень IgM, IgG, IgA в пределах нормы, антитела к α -LKM, ANA отсутствовали. Вероятно, у пациента имеет место аутоиммунный гепатит, который протекает без активного цитолиза и выраженной клинической симптоматики. Однако для постановки окончательного диагноза необходимо проведение биопсии печени. В настоящий момент обсуждается вопрос о необходимости морфологической верификации изменений печени у пациентов с субклиническим течением аутоиммунного гепатита и специфической терапии.

Младший брат А., 15 лет, родился от 2-й беременности, своевременных самостоятельных родов. При рождении масса тела составила 4500 г, рост — 54 см. Раннее психомоторное и физическое развитие протекало без особенностей. В 10—11 лет обратили внимание на 2 депигментированных пятна (витилиго) на руке, которые затем распространились по всему телу. В 13 лет стали седеть волосы. С 13,5 лет стали возникать приступы потери сознания без судорог несколько раз в день. В 14,5 лет впервые установлена гипокальциемия и назначена терапия препаратами витамина D и кальция (альфа-кальцидол и витрумкальций). При обследовании: рост 168 см, масса тела 58 кг, распространенное витилиго, седые волосы, видимые слизистые

оболочки чистые, ногти не изменены, Таннер 4 (объем яичек 15 мл). Костный возраст соответствует 15 годам. Биохимические показатели не изменены. Уровень свТ₄, ТТГ, кортизола (в пробе с АКГГ) в пределах нормы, содержание АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины, креатинина в крови не изменено. Эхографические признаки хронического холецистита, удвоение левой почки, гидрокаликоз левой почки (см. рисунок). В табл. 3 суммированы клинические проявления АПС-1 у обоих братьев.

При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация R257X в гетерозиготном положении в гене AIRE. На основании клинической картины, семейного анамнеза, молекулярно-генетического анализа поставлен диагноз АПС-1.

Таким образом, при наличии одинаковых повреждений в гене имеется выраженный клинический полиморфизм относительно как возраста дебюта заболевания, так и характера проявлений.

Выводы

1. Клиническая картина АПС-1 у детей с установленной мутацией в гене AIRE полиморфна. В 74% случаев она представлена типичным сочетанием кожно-слизистого кандидоза с гипопаратиреозом и/или с ХНН, в 26% имеет место нетипичное клиническое течение.

2. В российской популяции наиболее часто мутацией в гене AIRE является мутация R257X. Не выявлено корреляции между генотипом и фенотипом.

3. Диагностика нетипичных случаев заболевания очень трудна. Для преодоления этих трудностей можно рекомендовать расширение клинических критериев диагностики АПС-1, внедрение молекулярно-генетического метода диагностики АПС-1 в широкую практику педиатра-эндокринолога; динамическое наблюдение за семьями пациентов с установленным диагнозом АПС-1, проведение сиблисам молекулярно-генетического анализа гена AIRE с целью ранней диагностики и своевременной коррекции нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahonen P. // Clin. Genet. — 1985. — Vol. 27. — P. 535—542.
2. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila L., Perheentupa J. // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1829—1836.
3. Betterle C., Greggio N. A., Volpato M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1049—1055.
4. Harvey J. N., Barnett D. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 1992. — Vol. 37. — P. 97—104.
5. Mar Harris, Oufae Kecha, Cheri Deal et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003.
6. Meyer G., Badenhop K. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25, N 9. — P. 804—811.
7. Neufeld M., Maclaren N., Blizzard R. // Pediatr. Ann. — 1980. — Vol. 9. — P. 154—162.
8. Pradeep G. Kumar, Malini Laloraya, Cong-Yi Wang et al. // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, N 44.

Поступила 04.02.05